

Die Zirkulationskinetik
der Lymphozyten
bei chronischer Lymphadenose
und ihre Beeinflussung
durch radiologische Depletion

Johann Martin Zellner

1977
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses München - Schwabing
Direktor: Prof. Dr. med. H. Begemann

Die Zirkulationskinetik der Lymphozyten bei chronischer
Lymphadenose und ihre Beeinflussung durch radiologische
Depletion.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Johann Martin Zellner
München
1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Begemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 10. 1977



Druckerei Henri Kourist

Inh. Gottfried Mehnert

Kapellenpfad 3 - Tel. (0971) 5413

8730 Bad Kissingen

Inhaltsverzeichnis

Seite

4	Einleitung
6	Methoden
6	1) Markierungsverfahren
6	2) Retransfusion I
6	3) Retransfusion II
7	4) Extracorporale Blutbestrahlung und Milzbestrahlung
8	5) Präparation und Autoradiographie
10	6) Auswertung
10	7) Auswertungsparameter
14	Kasuistik und Chronologie der Untersuchungen
14	Patient M. G.
18	Patient Sch. A.
23	Ergebnisse und Detailinterpretation
23	I. Markierungsverlauf M.G. (Retr. A)
33	II. Markierungsverlauf M.G. (Retr. B)
37	III. Markierungsverlauf M.G. (Retr. C)
42	IV. Markierungsverlauf Sch. A. (Retr. A)
49	V. Markierungsverlauf Sch. A. (Retr. B)
53	VI. Markierungsverlauf Sch. A. (Retr. C)
59	Diskussion
61	I. Verhalten der Lymphozytenspeicher v. Therapie
63	II. Verhalten der Lymphozytenspeicher n. Therapie
65	III. Pool-Verhalten im Recidiv der Erkrankung
67	IV. Einflüsse der Bestrahlungsmaßnahmen auf das Zirkulationsverhalten kleiner Lymphozyten.
69	Zusammenfassung
73	Literatur
79	Lebenslauf

E I N L E I T U N G

In der Behandlung von Hämoblastosen (1, 17, 34, 39) durch die extracorporale Blutbestrahlung nimmt die CLL eine Sonderstellung ein, denn sie zeigt bei dieser Behandlungsform die besten therapeutischen Ergebnisse (38, 25, 58). Während bei medikamentöser Leukämiebehandlung in Form von alkylierenden Chemotherapeutika (z.B. Chlorambucil, Cyclophosphamid) und Corticoiden neben den leukämischen Lymphozyten auch rasch proliferierende Zellsysteme wie Erythro- Granulo- und Thrombopoese mitgeschädigt werden, gelingt unter Verwendung der extracorporalen Blutbestrahlung eine vorwiegende Eliminierung der Leukämiezellen (21, 20, 22, 19, 18). Dies erklärt sich zunächst dadurch, daß CLL-Lymphozyten ebenso wie normale Lymphozyten eine größere Strahlenempfindlichkeit als die übrigen Blutzellen besitzen (49). Genauerem Untersuchungen zufolge darf man bei CLL eine Transitedosis von 300 - 600 rad als optimal ansehen (1, 46), da bei dieser Dosis die Strahlentoleranz der übrigen Zellelemente auch bei häufiger Applikation nicht überschritten wird. Mitunter treten bei ECIB während der Bestrahlung Allgemeinreaktionen wie Temperaturanstieg und Schüttelfrost auf, besonders dann, wenn der Lymphozytenabfall mehr als 20 000 / μ l und Sitzung betrug (38).

Obwohl unter der extracorporalen Blutbestrahlungsserie die Größe von Lymphknoten, Leber und Milz abnimmt, eine subjektive Besserung des Patienten sich zeigt und eine weitgehende Normalisierung der Blutzellenwerte (Lymphozytenabfall, Retikulozytenanstieg) sowie der Gammaglobuline und der alkalischen Serumphosphatase eintritt, erhebt sich die Frage, ob nicht diese nachweisbaren Erfolge unter weit

* ECIB = extracorporeal irradiation of blood

geringeren Strahlenbelastungen für den Patienten mithilfe der konventionellen Milzbestrahlung erkaufte werden können. Interessanterweise führt eine Milzbestrahlung (3) mit kleinen Einzeldosen von 5 - 20 rad (Gammastrahlung) nicht nur zur Verkleinerung der Milz, sondern auch zum langsamen Abfall der Blutlymphozyten. Hierbei treten weder unangenehme Allgemeinreaktionen wie Temperaturanstieg und Schüttelfrost auf - wohl Ausdruck der Überschwemmung des Körpers mit Abbauprodukten der zerfallenden Lymphozyten (38) - , noch findet eine wirkliche Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer statt. Verglichen mit der ECIB ist im Rahmen der konventionellen Milzbestrahlung die Gefahr einer Verschleppung von Krankheitserregern in die Blutbahn praktisch nicht gegeben, da sie während der Bestrahlungssitzung keinen Zugang zum Kreislaufsystem erfordert.

Sinn der vorliegenden Arbeit ist es nun, Zirkulationskinetik und Poolaustauschverhalten der Lymphozyten an 2 CLL-Patienten mit unterschiedlicher Progredienz des Krankheitsbildes zu durchleuchten. Ferner soll die Beeinflussbarkeit dieser Parameter durch depletorische Maßnahmen (ECIB bzw. Milzbestrahlung) untersucht und ein Effizienz-Vergleich beider Bestrahlungsformen angestellt werden.

METHODEN

1) Markierungsverfahren:

Es hat sich gezeigt, daß speziell die Autotransfusion von H^3 - Cytidin mark. Lymphozyten geeignet ist, die Kinetik dieser Blutzellenart zu erfassen (7, 53,). Sie wurde folgendermaßen durchgeführt: Zunächst entnahm man jedem Patienten 500 ml venöses Blut, das in einem Plastikbeutel gesammelt wurde. Der Plastikbeutel enthielt bereits 75ml ACD (Acid-citrate-dextrose). Diese Lösung verhinderte durch ihren Citratanteil die Blutgerinnung während der späteren Inkubationszeit der gesamten Beutellösung. Anschließend wurde 1 mCi H^3 - Cytidin (spezifische Aktivität 2,1 Ci/mM) in den Blutbeutel injiziert und die so gewonnene Beutellösung 3 Stunden lang bei $37^{\circ}C$ schüttelnd inkubiert. Danach wurden 100 mg unmarkiertes kaltes Cytidin zugesetzt, um etwa nicht incorpориerte Aktivität auf das 1000-fache zu verdünnen.

2) Retransfusion I:

Sodann retransfundierte man die gesamte Beutellösung innerhalb von 10 Minuten dem Patienten in die der Abnahmestelle kontralaterale Vene. Vor Beginn der Autotransfusion wurde dem Patient Kontrollblut abgenommen (Leerwert), und mit Einsetzensowie bei Beendigung der Eigenblutinfusion aus dem Beutelblut noch 2 Blutausrich (BA I und BE I) angefertigt, die zur Bestimmung des Anteils markierter Zellen im Beutel dienten.

Daraufhin wurden während der ersten Stunde alle 10 Minuten, dann in stündlichen Abständen bis zu 4 Stunden nach Retransfusionsende Blutproben entnommen und aufbereitet (siehe unten).

3) Retransfusion II:

Eine Stunde nach Ende der 1. Retransfusion wurde eine weitere Retransfusion (2. Retransfusion) in der oben beschriebenen Weise angesetzt; d.h. also erneut 500 ml venöses Blut

entnommen und H^3 - Cytidin zugesetzt. Nach Abwarten der Inkubationsdauer erfolgte auch eine Retransfusion dieses 2. Blutbeutels. Hier wurde ebenso Ausstrichblut in kurzen Zeitabständen bis 4 Stunden danach entnommen; im weiteren Verlauf bis zum 24. bzw. 28. Tag ließ man jedoch die Intervalle zwischen den einzelnen Blutentnahmen zunehmend größer werden.

Die Methode der Doppelretransfusion wurde gewählt, um im intravasalen Lymphozytenspeicher ein höheres Ausgangsniveau mark. CLL-Lymphozyten erreichen zu können ohne dem Patienten die nicht zu vertretende Belastung eines einmaligen Aderlasses von 1000 ml zumuten zu müssen. Ein hoher Anteil markierter Zellen war besonders für die Beobachtungen unter extracorporaler Blutbestrahlung wegen zu erwartenden raschen Absinkens nötig. Bei den Beobachtungen während Milzbestrahlung verzichteten wir auf die aufgesetzte 2. Retransfusion.

4) Extracorporale Blutbestrahlung (ECIB) und Milzbestrahlung:

Die extracorporale Blutbestrahlung erfolgte durch eine Co^{90} - Quelle mit einer Dosisleistung von 25.000 R/min (3). Die pro Durchlauf auf die Einzelzelle applizierte Dosis wurde über die Geschwindigkeit, mit der der Blutstrom die Quelle passierte, so eingestellt, daß sich eine Transitedosis von 200 rad ergab. Pro Sitzung wurden durchschnittlich 18 Liter Blut im Durchlauf bestrahlt, so daß bei maximal vierfachem Durchlauf der Einzelzelle eine maximale Belastung pro Sitzung von 800 rad resultierte.

Auch die Milzbestrahlungsserien wurden ebenfalls mit einer Co^{60} - Quelle durchgeführt, wobei pro Sitzung von der Patientenmilz Dosen zwischen 10- 50rad absorbiert wurden.

5) Präparation und Autoradiographie:

Um die mit radioaktivem H^3 - Cytidin markierten Lymphozyten in den jeweiligen Blutaussstrichen gegenüber den nicht markierten Leukämiezellen hervorzuheben, setzte man die Einzelzellautoradiographie ein (30). In unserer Studie wurde die verbreitete Methode wie folgt eingesetzt:

Aus den zu bestimmten Zeitpunkten entnommenen Blutproben wurde durch Sedimentierung der Erythrozyten mit EDTA-Gelatine und Zentrifugation des leukozytenreichen Plasmaüberstandes ein Leukozytenkonzentrat hergestellt, das man auf beschrifteten Objektträgern ausstrich. Im Anschluß an 3 x 30-minütige Methyllalkoholfixierung wurden die Präparate mit Kodak-AR-10 - Stripping filmen autoradiographiert.

Die Exposition erfolgte in licht- und feuchtigkeitsundurchlässigen Behältern. Die Expositionszeit der den jeweiligen Versuchsansätzen zugehörigen Präparate wurde durch häufige Probeentwicklungen so variiert, daß mindestens 95 % der BA-BE-Proben über 10 Körnchen aufwiesen.

	M.G.		Sch.A.	
	Retr.	Expos.zeit (Tage)	Retr.	Expos.zeit (Tage)
ECIB	A	50	A	65
ECIB	B	34	B	62
Milzbestr.	C	84	C	85

Da die Strahlungsintensität des energiearmen B-Strahlers H^3 sehr gering ist (28), bot sich als Nachweismethode H^3 -Cdr. mark. Lymphozyten ganz besonders die Einzelzellautoradiographie an. Ist nämlich die Energie des Isotops so gering, daß der größte Teil der Strahlung unmittelbar über dem Ort der Aktivität absorbiert wird, so läßt sich die nach Entwicklung vorhandene punktförmige Schwärzung dem morphologischen, radioaktiv markierten Substrat unmittelbar zuordnen (28).

Am besten gelingt dies mit Hilfe des H^3 - Isotops, von dem bekanntlich 50 % der gesamten Strahlungsenergie in 1 μ Emulsionsdicke absorbiert werden (Schema der Filmschichtautoradiographie s.u.). Auf diese Weise erhält man autoradiographische Bilder von hohem Auflösungsvermögen (28).

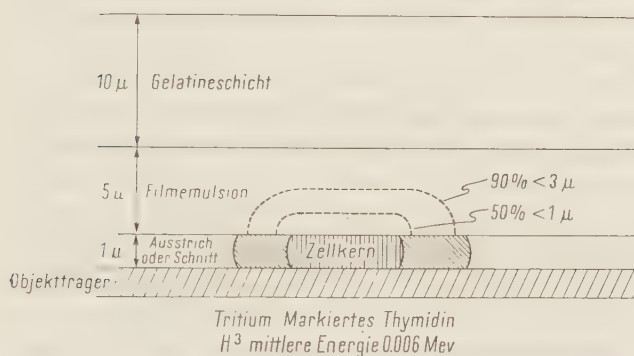


Abb. 1: Schema der Filmschicht-Autoradiographie.

Die Abbildung wurde entnommen: Experimentelle und klinische Strahlenhämatologie (Fliedner, T.M. und Rudolf Stodtmeister), J.F. Lehmanns Verlag, München (1962).

Im Anschluß an die "Belichtungszeit" erfolgte die Entwicklung der Autoradiographs mit gewöhnlicher NTB_2 -Kodak-Flüssigkeitsemulsion in der Dunkelkammer. Die Färbung der Präparate wurde mit 2 %-iger Giemsalösung bei PH 5,7 durchgeführt.

6) Auswertung:

Die Auswertung selbst erfolgte mit Ölimmersion im Lichtmikroskop bei 800-facher Vergrößerung. Hierbei wurden die auszuwertenden Lymphozyten anhand eines Meßokulars nach folgenden Größenordnungen klassifiziert:

kleiner Lymphozyt	$\hat{=}$	8,5 μ Kerndurchmesser
mittl. Lymphozyt		8,6 - 10,0 μ Kerndurchmesser
großer Lymphozyt	$\hat{>}$	10,0 μ Kerndurchmesser

Im Durchmustern der ersten Präparate zeigt sich jedoch, daß innerhalb verschiedener Abschnitte ein und desselben Ausstrichpräparates und im Vergleich zu anderen Autoradiographien der gleichen Serie starke Projektionsschwankungen auftraten. Deshalb wurden sämtliche Blutausstriche nach einem Modus ausgewertet, der sich den variablen Projektionsverhältnissen besser anpaßte: Zunächst wurde pro Präparat im optimalen Bereich eine Price Jones-Kurve konstruiert. Ergaben sich Abweichungen von der Normalverteilung, so führte dies zur proportionalen Korrektur der Lymphozyteneinteilung.

Im Verlauf der Auswertungsbemühungen stellte sich eine weitere Differenzierung zwischen mittleren und großen Lymphozyten als nicht mehr zweckmäßig heraus, da die gefundene Zahl beider Fraktionen viel zu gering war, als daß sie definitive Aussagen zuließ. In jedem Präparat wurde jedoch die gemeinsame Fraktion mittlerer und großer Lymphozyten auf 1000 kleine Lymphozyten ermittelt.

7) Auswertungsparameter:

- a) Background-Markierung: Zunächst mußte an unmarkierten autoradiographierten Präparaten die Anzahl unspezifisch möglicher "background-Markierung" an 500 kleinen Lymphozyten bestimmt werden. Sie betrug im Mittel maximal 5 Körnchen/Zelle.

- b) Markierungsindex (MJ): Als eigentliche Markierungsschwelle legte man 10 Körnchen (Kern plus Plasma) in allen Untersuchungsreihen fest. Dieser Wert mußte hoch genug angesetzt werden, um eine Beeinflussung der Markierungsindices aufgrund eines gelegentlich höheren Backgroundniveau's zu verhindern. Der Anteil darüber hinaus mark. kl. Lymphozyten an 1500 kl. Lymphozyten ergab den in Prozent ausgedrückten Markierungsindex.
- c) Markierungsintensität (MGC)*: Anschließend wurde die Zahl der über Background-Grenze mark. kl. Leukämiezellen - im folgenden als mark. kl. L. bezeichnet - auf etwa 50 ergänzt, um daraus die Markierungsintensität als durchschnittliche Körnchenzahl (MGC) getrennt über Kern und Plasma zu errechnen. Die Summe der durchschnittlichen Körnchenzahl über Kern und Plasma ergab die durchschnittliche Gesamtkörnchenzahl eines mark. kl. Lymphozyten zum Zeitpunkt X ($MGC_K + MGC_{PL} = MGC_G$). Ausgehend von einem exakten Ausgangswert ($100 \% = \frac{MGC (BAI^* + BEI^* + BAIJ + BEIJ)}{4}$) = $\overline{MGC}$) war es möglich, den prozentualen Abfall des MGC, bezogen auf den durchschnittlichen Beutelausgangswert, zu errechnen und graphisch darzustellen.
- d) Zirkulierender markierter kleiner Lymphozytenanteil (ZMKL): Zur Konstruktion dieser Kurve mußte zunächst die Gesamtzahl der kl. mark. Lymphozyten im Beutel errechnet werden: Durch Multiplikation der Beutel-Leukozyten/mm³ mit dem %-Anteil der Lymphozyten im Differentialblutbild errechnet sich die absolute Lymphozytenzahl/mm³. Zieht man von diesem Wert den %-Anteil der mittl. u. gr. Lymphozyten ab, so erhält man die absolute Zahl kleiner Lymphozyten/mm³, die wiederum durch Multiplikation mit dem Markierungsindex (s.o.) zum absoluten Wert der mark. kl. L./mm³ führt. Aus dieser Zahl läßt sich durch Beziehung auf das gesamte Beutelvolumen die absolute Zahl der retransfundierte mark. kl. L. aus dem jeweiligen Retransfusionsbeutel errechnen.

* MGC = mean grain count

* BA u. BE = Beutelwert vom Anfang und Ende der Retransfusion

z.B. M.G. Ansatz A (Abb 3):

$$466 \times 10^{10} \text{ mark.kl.L (Beutel I)} = 100 \% \text{ für Retransfusion I}$$

$$4,66 \times 10^8 \text{ mark.kl.L} \quad " \quad = \quad 1 \% \quad " \quad "$$

$$5'I: \frac{\frac{\text{mark.kl.L}(5'I)}{\text{mm}^3} \times 10^3 \times 3440 (\text{Blutvolumen})}{1 \% (\text{Retr.I})} = \begin{array}{l} \% \text{-Anteil} \\ \text{d.mark.} \\ \text{zirk.kl.} \\ \text{L. zum} \\ \text{Zeitpunkt} \\ 5'I \end{array}$$

$$100 \% \text{ für Retr.II} = \text{mark.kl.L. im Beutel I} + \text{Beutel II}$$

$$= 4,66 \times 10^{10} + 4,28 \times 10^{10}$$

$$= 8,94 \times 10^{10}$$

$$1 \% \text{ für Retr.II} = 8,94 \times 10^8$$

$$5'II: \frac{\frac{\text{mark.kl.L}(5'II)}{\text{mm}^3} \times 10^3 \times 3440 (\text{Blutvol.})}{1 \% (\text{Retr.II})} = \begin{array}{l} \% \text{-Anteil} \\ \text{d.mark.} \\ \text{zirk.kl.} \\ \text{L. zum} \\ \text{Zeitpunkt} \\ 5'II \end{array}$$

e) Kornklassenverteilung: Diese Kurven entwickelten sich aus der Fragestellung heraus, wie sich unter extracorporaler Blutbestrahlung bzw. Milzbestrahlung das Verhältnis der niedrig mark. zu den hoch mark. kl. Lymphozyten während der gesamten "Post-Retransfusions-Beobachtungszeit" verändert. Um einen soliden Ausgangspunkt für die Kornklassenfestlegung zu besitzen, wurde erneut der Mittelwert der MGC's aus den Beutelpräparaten der jeweiligen Bestrahlungsserie gewählt:

$$\left(\frac{\text{MGC (BAI + BEI + BAII + BEII)}}{4} \right) = \overline{\text{MGC}} = \text{z.B. für Abb. 5}$$

$$97,5 \text{ grains} \pm 100 \% \longrightarrow 50 \% \pm 48,8 \text{ gr.}).$$

Durch Halbierung des $\overline{\text{MGC}}$ gewann man auf diese Weise eine den individuellen Gegebenheiten der jeweiligen Retransfusion adäquate Grenze zwischen den niedrig und hoch markierten kl. Lymphozyten; also eine Einteilung in 2 Kornklassen, wobei per definitionem die niedrig

mark. als Kornklasse I (in Abb.5 z.B. 10 - 49 grains), die höher mark. kl. Lymphozyten als Kornklasse II (in Abb. 5 ab 50 gr.) angesprochen wurden. In den vorliegenden Graphiken wurde lediglich Kornklasse I über die Zeitachse aufgetragen. Kornklasse II ergibt sich aus 100 % - %-Anteil der Kornklasse I.

KASUISTIK UND CHRONOLOGIE DER UNTERSUCHUNGEN .

Patientin M.G.: Journal-Nr. 11321/01 (siehe Tabelle I)

Aufnahmebefund: Im Alter von 58 Jahren wurde die Diagnose einer chronischen lymphatischen Leukämie gestellt. Dabei stand im Vordergrund des Krankheitsbildes ebenso eine excessive Leukozytose (585000 Leukozyten, 97 % Lymphozyten), wie eine den Rippenbogen um 8 cm überragende Milz und 7 cm überstehende Leber. Vor allem axillär und inguinal tastete man haselnußgroße Lymphknoten. Die gefundene hochgradige Haut- und Schleimhautblässe fand labormäßig ihre Ursache in einer ausgeprägten hypochromen Anämie (Hb 6,8 %; Ery 2,6 Mill/mm³; HB_E 26,2 pg). Besonders stach jedoch eine Hypogammaglobulinämie von 3,4 rel % ins Auge. Insgesamt war der Patientin bereits ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand anzusehen.

Endoxantherapie: Mit einer 14-tägigen zytostatischen Behandlung von 3gEndoxan, bei einer Tagesdosis von 200 mg, ließen sich die Leukozytenwerte auf 237 000 senken. Während dieser Zeitspanne mußten 2 x 500 ml Frischblut gegeben werden.

Retransfusion A und ECIB: Da die Absicht bestand, die Patientin im weiteren Krankheitsverlauf der extracorporalen Blutbestrahlung (ECIB) zuzuführen, wurde schon während der Endoxantherapie ein Cimino-Shunt angelegt. 7 Tage nach Ende der zytostatischen Behandlung wurde Retransfusion A durchgeführt. Am 3. Tag der Retransfusionsuntersuchung setzte die Therapie mit ECIB ein. Unter insgesamt 12 Bestrahlungssitzungen mit Dosen von jeweils 170 - 340 rad erreichte man in 25 Tagen einen weiteren Abfall der Leukozyten von anfänglich 82.000 auf 10.000. Erwartungsgemäß trat jedoch keine Besserung der Anämie durch Blutbestrahlung ein, so daß wegen kontinuierlicher, eventuell strahlenabhängiger Anämieverschlechterung 3 x Erykonzentrat zur

Stützung von Hb- und Ery-Wert gegeben werden mußte. Erfreulicherweise stieg jedoch in dieser Zeitspanne das Gammaglobulin auf 10,2 rel -% an, während die Milz mit 8 cm unter dem li Rb in ihrer Größe konstant blieb. Im Gegensatz dazu ging die Leber auf 6 cm unter dem Rb zurück.

Retransfusion B und ECIB: Zur Untersuchung der Zellverteilung auf erniedrigtem Zellniveau ($10\,000/\text{mm}^3$) wurde 28 Tage nach Retransfusion A mit Retransfusion B die 2. Untersuchungsphase eingeleitet. 10 Blutbestrahlungssitzungen mit Dosen von 170 - 680 rad brachten für den 28-tägigen Untersuchungszeitraum eine weitere Verbesserung des Krankheitsverlaufs. Was die Lymphadenosezellen angeht, so ist zwar ein Anstieg von 10 000 zu Beginn auf 26 000 am Ende der ECIB-Serie anzugeben, hinsichtlich der leukämisch infiltrierten Organe wie Milz, Leber und Lymphknoten zeichnete sich aber eine deutliche Entleerung von Leukämiezellen in die Blutbahn ab. So verringerte sich ganz besonders die Größe des Milztumors in der 2. Behandlungsphase - um 3 cm auf 5 cm unter dem li Rb, während die Leber lediglich um einen weiteren Zentimeter auf nunmehr 5 cm schrumpfte. Die befallenen axillären und inguinalen Lymphknoten schmolzen in den beiden Blutbestrahlungsserien auf etwa Kirschkerndimensionen zusammen. Im Vergleich zum Knochenmarksaustrich bei Diagnosestellung ließ sich am Ende der 2. ECIB-Serie jedoch keine Verringerung eruieren - was u.U. im Sinne einer schlechteren Mobilisierung der ins Knochenmark infiltrierten CLL-Lymphozyten während Blutbestrahlung deutbar ist. Offensichtlich war aber die Blutbildung jetzt weniger gestört, da in der Untersuchungsphase 2 keine symptomatische Anämiebehandlung in Form von Erykonzentraten notwendig war. Zu bemerken ist noch ein Abfall der Gammaglobuline in der Elektrophorese auf 5,6 rel-%.

Intervallbehandlung: In den folgenden 8 Monaten bis zur Milzbestrahlung, die für unseren Untersuchungsansatz nicht relevant sind, wurde die Patientin M.G. mehrfach ambulant mit ECIB behandelt. Die Blutbestrahlung setzte immer dann ein, wenn anhand der regelmäßigen Leukozytenbestimmungen bei Werten von etwa 140 000 eine Lymphozyten-depletierende Maßnahme notwendig erschien. Während des gesamten Intervalls führte man regelmäßige Blutkontrollen durch, um eine zunehmende Verschlechterung der Anämie rechtzeitig mit Bluttransfusionen abfangen zu können - dieser Fall trat jedoch nicht ein. Korrelierend mit den niedrigen Gammaglobulinen in der Größenordnung von 6-8 rel-% war es verständlich, daß die Patientin M.G. in dieser Zeit von einem grippalen Infekt mit Husten und leichtem Fieber in Verbindung mit einem Herpes labialis heimgesucht wurde. Unter Gammaglobulin-Gabe und kardiotoner Therapie jedoch erholte sich die Patientin wieder sehr rasch.

Retransfusion C und Milzbestrahlung: Als M.G. für die Milzbestrahlungsserie erneut aufgenommen wurde, hatte sich das klinische Bild trotz wiederholter ambulanter ECIB -Sitzungen auf's Neue verschlechtert: Milz 14,5cm unter li. Rb., Leber 11,5 cm unter re. Rb.. Neben den bereits erwähnten nunmehr wieder haselnußgroßen axillären und inguinalen Lymphknoten waren im Hals- und submandibulären Bereich zusätzliche Lymphome von Haselnußgröße aufgeschossen. Klinisch zeigte die Pat. Anämiezeichen bei einem Hb- und Erywert von 8,5 g% bzw. 2,52 Mill/mm³. Aus diesem Grund bekam sie unmittelbar vor Beginn der Milzbestrahlung Ery-Konzentrat transfundiert. Bei einem wiederum auf 130 000/ μ l angestiegenen Leukozytenwert stand jetzt im Vordergrund der klin. Symptomatik der riesige Milztumor. Unter dieser Konstellation wurde die Retransfusionsuntersuchung C durchgeführt. Am 3. Tag nach ihrem Beginn setzte

die Milzbestrahlung ein. Unter 12 Bestrahlungssitzungen mit Dosen von 10 - 50 rad, erzeugt von einem Telekobalt-60-Bestrahlungsgerät, konnten die CLL-Lymphozyten auf 16 000 herabgedrückt werden. Die Milz schrumpfte dabei auf 6,5 cm unter dem Rb. zusammen, in der Folgezeit nach Bestrahlungsende sogar auf 3,5 cm, Während die Lymphome am Hals durch diese Behandlungsform in ihrer Größe nicht zu beeinflussen waren, konnte man axillär und inguinal eine deutliche Volumenabnahme verzeichnen. Trotz Rückgang der Splenomegalie und Leukozytose setzte jedoch eine kontinuierliche Verschlechterung der Anämie ein (niedrigste Werte: Hb 5,28 g%, Ery 1,6 Mill/mm³) sowie eine zunehmende Thrombopenie (niedrigster Wert: 15 000 Thrombozyten/mm³).

Nach dem 16-tägigen Milzbestrahlungszeitraum (nach Retr.C) wurde die Patientin in relativ gutem AZ nach Hause entlassen. 2 Monate später mußte man sie trotz kontinuierlicher hausärztlicher Überwachung mit einer ausgeprägten li-basalen Pleuropneumonie erneut stationär aufnehmen. Trotz gezielter antibiotischer Therapie verbunden mit kardiotoner Unterstützung und Gabe von Erykonzentraten verstarb die Patientin einen Tag später unter Kammerflimmern im kardiogenen Schock.

Patientin Sch.A.: ~ (siehe Tabelle I)

Aufnahmebefund: Die 76-jährige Frau stand seit etwa 1 Jahr in hausärztlicher Behandlung wegen eines Diabetes mellitus, als eine Leukozytose mit hohem Lymphozytenanteil zusammen mit collären Lymphknotenschwellungen und reduziertem Allgemeinzustand erstmals den Verdacht in Richtung chronischer Lymphadenose lenkte. Bei der stationären Aufnahmeuntersuchung bot die Patientin erbs-bohnengroße mäßig derbe Lymphknoten (Lk) im nuchalen, supraclaviculären und inguinalen Bereich. Während rechts axillär ebenfalls nur ein erbsgroßer Lk zu finden war, tastete man in der linken vorderen Achselfalte ein pflaumengroßes Lymphom. Weit weniger ausgeprägt als bei der Patientin M.G. war hier die Milz- und Leberschwellung mit jeweils 5 cm unter dem Rippenbogen (Rb); desgleichen die Leukozytose mit 157 000 bei einem relativen Lymphozytenanteil von 98 %. Eine diskrete Anämie (Hb 10,4 g%, Ery 3,63 Mill/mm³, Hb_E 28,6 pg) spiegelte sich deutlicher in akzidentellen systolischen Herzgeräuschen wieder als durch konjunktivale Schleimhautblässe. Die Thrombozyten lagen bei 190 000/mm³. Anamnestisch besonders erwähnenswert ist die Tatsache, daß die Patientin vor Diagnosestellung keine vermehrte Infektneigung aufwies, was sich mit einer noch gut erhaltenen Immunabwehr (Gammaglobuline 12,5 rel-%) in Verbindung bringen läßt.

Retransfusion A und ECIB: Nach Sicherung der Diagnose durch Knochenmarkspunktion und histologische Untersuchung eines exstirpierten Lymphknotens konnte die Therapie eingeleitet werden. Man entschied sich für die nebenwirkungsarme extracorporale Blutbestrahlung. Daher wurde ein Cimino-Shunt angelegt und 1 Woche später mit Autotransfusion A die 1. Blutbestrahlungsserie eröffnet. Innerhalb einer 28-tägigen Untersuchungsperiode erhielt das Shuntblut von Sch.A. 14 ECIB's

mit Transiddosen von 170 - 500 rad. Als sichtbarer Erfolg dieser 1. Blutbestrahlungsphase darf nicht nur der Leukozytenabfall von 159 000 auf 24 000 angesehen werden, sondern auch die Schrumpfung der Milz- und Lebergröße auf 1 cm (Milz) bzw. 3 cm (Leber) unter dem Rb. Auch die Lymphknoten fand man jetzt kleiner und weniger zahlreich vor. Mit einem Anstieg der Gammaglobuline auf 15,6 rel-% (gegenüber 12,5 zu Beginn) rückte eine womögliche Beeinflussung der immunologischen Komponente des Krankheitsbildes durch ECIB deutlich ins Blickfeld. Vor Beginn der Shunt-Radiatio transfundierte man 1000 ml Erykonzentrat, um bei evtl. strahlenbedingter Anämieverschlechterung ein annähernd normales Ausgangsniveau der Blutwerte zu besitzen.

Retransfusion B und ECIB: Im Anschluß an die Untersuchungsphase I (Bestrahlungsserie nach Retransfusion A) erfolgte mit Retransfusion B der Beginn einer 2. 25-tägigen Untersuchungsphase auf stark erniedrigtem Zellniveau (3300 Lymph./mm³). Unter 8 Transiddosen von jeweils 170 - 330 rad trat ein Leukozytenabfall von 14 000 zu Beginn auf 8 200 am Ende dieser ECIB-Serie auf. Danach war die Milz so weit zusammen geschrumpft, daß der untere Milzpol bei tiefer Inspiration gerade noch festzustellen war. Von den Lymphknoten konnte nur noch der li. axilläre erkennbar vergrößert (haselnußgroß) getastet werden. Was die Lebergröße angeht, so ließ sich ebenfalls eine Verkleinerung verzeichnen - um 2 cm auf nunmehr 1 cm unter dem re Rb. Während die Gammaglobuline im Rahmen der 2. Bestrahlungsserie (nach Retransfusion B) mit einem konstanten Wert von 15,6 rel-% ein indifferentes Verhalten an den Tag legten, gelang in bescheidenem Ausmaß eine Anämieverbesserung (Hb 8,68 $\rightarrow$ 10,7 g%; Ery 2,87 $\rightarrow$ 3.69 Mill/mm³; Hb_E 29 pg; Ret. 11 $\rightarrow$ 24 %), obwohl vor Retransfusion B keine Erythrozytensubstitution erfolgte.

Intervall: In der Folgezeit war keine ambulante ECIB mehr möglich, da der Cimino-Shunt thrombosierte. Glücklicherweise stiegen die Lymphozyten bei um 12 000 stagnierenden Werten nach Ende der 2. stationären Blutbestrahlung nur langsam kontinuierlich an, so daß zunächst keine Notwendigkeit für einen andersartigen Therapieversuch bestand. Ambulante Kontrollen zeigten nur langsame Progredienz der Krankheitsparameter. Schließlich war im Verlauf des Intervalls eine Verschlechterung im Sinne der Grundkrankheit auch insofern gegeben, als auf einer Thoraxaufnahme in p.a. und seitlicher Projektion verdichtete und plumpe Hili gefunden wurden. Bei alledem blieben die Gammaglobuline über 14 rel-% und stiegen bis zum Einsatz der Milzbestrahlung sogar auf 17,2 rel-% an – wohl Ausdruck einer noch intakten humoralen Immunabwehr.

Retransfusion C und Milzbestrahlung: Die Indikation zur Milzbestrahlung war nach 8-monatiger Remissionsdauer aufgrund folgender klinischer Befunde gerechtfertigt: Besonders stach eine um 7 cm den li Rb. überragende Milz hervor; ferner ließ sich der untere Leberrand 5 cm tiefer als normal palpieren. Hinsichtlich der Lymphknotenschwellungen fiel auf, daß zu den bereits bekannten axillären, jetzt enteneigroßen, und inguinalen Lymphomen noch submandibuläre Knoten von harter Konsistenz hinzugetreten waren. Die Leukozytenzahl hatte einen Wert von $115\,400/\text{mm}^3$ erreicht. Hämoglobin und Erythrozyten lagen zu diesem Zeitpunkt an der untersten Normgrenze (Hb 12,2 g%, Ery $4,25\,\text{Mill}/\text{mm}^3$, Hb_E 28,7 pg). Mit insgesamt 760 rad auf das Milzfeld (220 rad während des Untersuchungszeitraumes), bei Einzeldosen von 10 – 50 rad Co-60-Bestrahlung, wurde eine nahezu 12-monatige Remissionsdauer eingeleitet. In günstiger Weise konnte die Milzradiatio die wesentlichen pathologischen Parameter des Krankheitsbildes beeinflussen: Leukozytenabfall auf $33\,400/\text{mm}^3$; Schrumpfung der Milz von 7 auf 2 cm unter dem

li. Rb, der Leber von 5 auf 3 cm unter dem re. Rb. Während die enteneigroßen axillären Lymphknoten sich auf Pflaumenformat verkleinerten, war an den erbsgroßen inguinalen und submandibulären Lymphknoten von Kirschkergröße eine Volumenabnahme nicht verifizierbar. Im Vergleich zur Intervall-Thoraxaufnahme, wo man von verdichteten und drüsig infiltrierten Hili sprach, fiel jetzt keine weitere Größen- und Dichtenzunahme der Hili auf. Eine Verbreiterung des Mediastinums ließ sich auch jetzt nicht entdecken. Ebenso sensibel wie bei Patientin M.G. reagierten auch hier Hb- und Erywert auf die Milzbestrahlung mit Endwerten von 10,0 g% und 3,3 Mill/mm³. Wegen der höheren Ausgangsposition derselben fiel die etwa gleichgroße Verringerung symptomatisch nicht ins Gewicht. Eine Erythrozytensubstitution war folglich nicht indiziert. Auffälligerweise trat in den beiden Milzbestrahlungs-Untersuchungsverläufen ein Thrombozytenabfall auf die Hälfte des Ausgangswertes ein (M.G. 31 000 $\rightarrow$ 15 000/mm³; Sch. A. 234 000 $\rightarrow$ 119 000/mm³), obwohl in den ECIB-Serien der Patientin Sch.A. nach Retransfusion A und B ein durchschnittlicher Thrombozytenanstieg von 40 % zu verzeichnen war.

Nach der Entlassung wurde Sch. A. regelmäßig zu Blutbildkontrollen erneut kurz einbestellt. Eine weitere Therapie war im Beobachtungszeitraum nicht nötig.

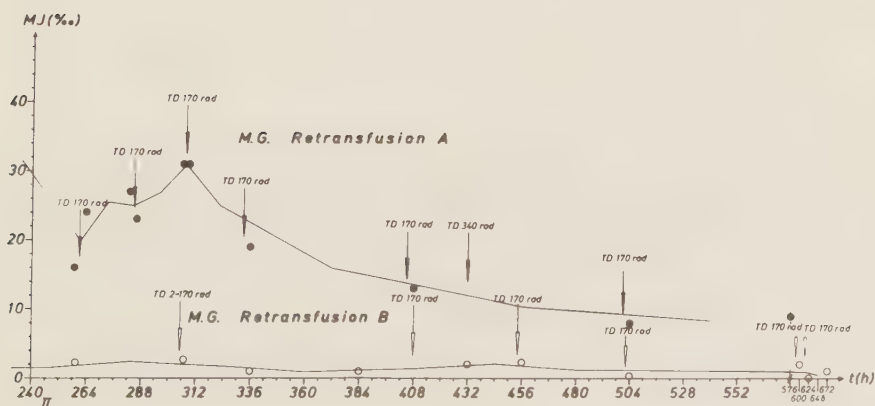
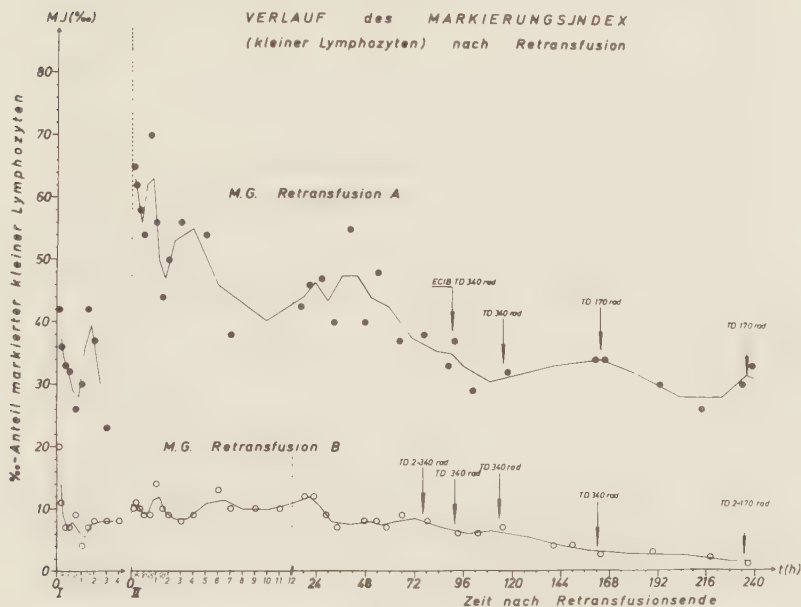
Pat.	Geschlecht	Alter	Ztp.d. Unters.	Anamnese- dauer	Vorange- Therapie	Lymphome	Milz (cm u. Rb)	Leber (cm u. Rb)	Knochen- mark (cm u. Rb)	Hb (g%) (Lymphozy- tose)	Lymphoz. $\frac{1}{mm^3} \times 10^3$	Thromboz. $\frac{1}{mm^3} \times 10^3$	Gammag. rel.-%	Klinik etc. Besonderheiten
Retr.A	weibl.	58 J.	Mai70	2 Jahre	bis vor 2 Wo.Endo- xan(253g)	++ I I I	8 I 8	7 I 6	90%	9,6	82 I 10	111 I 10,2	3,4 I 10,2	12 ECIB (170-340 rad)
Retr.B	M.G.		Juni70		bis vor 2 Tagen ECIB	I I (+)	8 I 5	6 I 5		9,2	10 I 26	40 I 26	10,2 I 5,6	10 ECIB (170-680 rad) Infektlabilität
Retr.C.			April71		bis vor 2 Wo interm. ECIB 1x/Wo	+++ I ++	14,5 I 6,5 (3,5)	11,5 I 11,5		8,5	130 I 16	31 I 15	10,0 I	12 Milzb. (10-50rad)
Retr.A	weibl.	76 J.	Juni 70	1 Jahr	-----	+ I I I I	5 I 1	5 I 3		10,4	159 I 24	190 I	12,5 I 15,6	14 ECIB (170-500 rad)
Retr.B	Sch.A.		Juli 70		ECIB bis vor 4 Tagen	I I (+)	1 I 0	3 I 1		9	14 I 8,2	169 I	15,6 I 15,6	8 ECIB (170-330 rad)
Retr.C			März 71		ECIB bis vor 8 Mon.	+(+) +	7 I 2	5 I 3		12,2	115 I 33	234 I	17,2 I	6 Milzb. (10-50 rad)

Tabelle I

ERGEBNISSE UND DETAILINTERPRETATION

I. Markierungsverlauf M.G. (Retransfusion A)

a) Verlauf des Markierungsindex (Abb. 1 + 2)



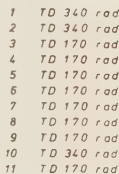
Der Verlauf des Markierungsindex kleiner Lymphozyten nach Retransfusion I und der nach 4 Stunden folgenden Retr.II wurde graphisch in Abb. 1 durch Auftragen ihres Promill -Anteils zu den verschiedenen Zeitpunkten dargestellt.

Der bereits 5 Minuten nach Retransfusion des ersten Beutels festzustellende Wert liegt bei 4,2 ‰. Danach folgt steiles Absinken innerhalb der ersten Stunde auf 2,6 ‰. Nach einem kurzen Zwischenanstieg auf Ausgangsniveau setzt gleich steiles Absinken bis auf 2,3 ‰ in der 3. Stunde ein. Insgesamt ergibt sich in den Stunden 1-4 ein Mittelwert von 2,96 ‰.

Der 5' - Wert der nun folgenden Zusatzretransfusion liegt mit 6,5 ‰ deutlich höher als in Retransfusion I. Er ergibt sich rechnerisch genau aus dem zu diesem Zeitpunkt nach Retr.I noch zirkulierenden Anteil von 2,3 ‰ zuzüglich des bei der gleichen Menge neuerlich retransfundierter markierter Lymphozyten zu erwartenden obigen 5' - Wertes von 4,2 ‰. Nach zweimaligem Abfall und Neuanstieg (30' : 5,4 ‰ ; 45' : 7,0 ‰ ; 90' : 4,4 ‰ und 3 h : 5,6 ‰) von gleicher Steilheit wie in R I schwanken von der 5. Stunde an die Werte für die nächsten 50 Stunden um einen Mittelwert von 4,5 ‰ (45,60/00). Danach setzt relativ steiles Absinken ein, dessen Steilheit unter der nun einsetzenden extracorporalen Blutbestrahlung nicht weiter zunimmt. Von der 200. Stunde an scheint eine etwas flachere Komponente im Abfall des Markierungsindex gegeben.

NB: Zur besseren Beurteilung des Kurvenverlaufs wurden alle Graphiken mit "Tendenzkurven" überzeichnet (ist gleich Verbindungslinie der Mittelwerte zweier aufeinanderfolgender Kurvenpunkte). Dadurch wird dem einzelnen Wert eine geringere, der Tendenz des Kurvenverlaufs eine größere Bedeutung beigemessen.

(Abb. 3)

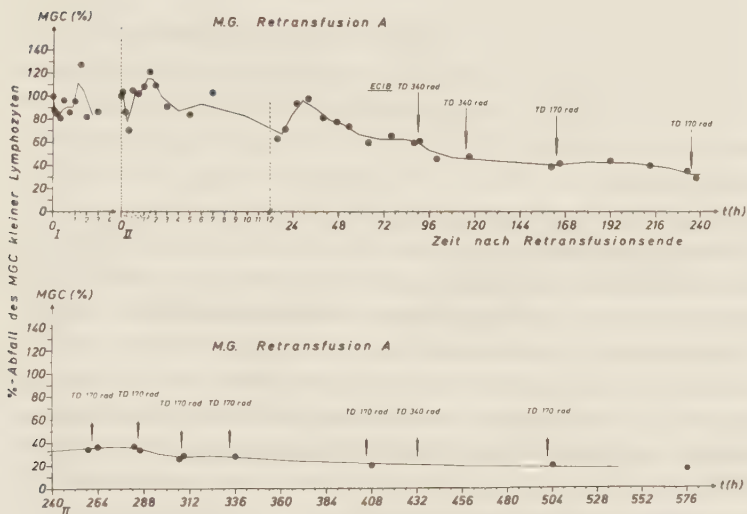


Der initiale Recovery-Wert von 27,6 % in Retransfusion I und

24,1 % in Retr. II spricht für ein rasches Abwandern von 3/4 der retransfundierte mark. kl. Lymphozyten in den unten beschriebenen marginalen Pool initialer Verteilung. Nach den anfänglichen Verteilungsschwankungen stellt sich ein Plateau um 11 % ein. Für den weiteren Verlauf ist zu beachten, daß unter dem Einfluß der extracorporalen Blutbestrahlung ein zunehmendes Absinken der Gesamtlymphozytenzahl erfolgte. Bereits nach der 3. Sitzung war am 10. Tag nur noch die Hälfte der ursprünglich zirkulierenden Lymphozyten übriggeblieben. Zu diesem Zeitpunkt finden sich noch 5 % der ursprünglich retransfundierte markierten kl. Lymphozyten im Blut. Verglichen mit dem Plateauwert vor Bestrahlung (11 %) bedeutet dies ein Absinken um etwa die Hälfte. Hieraus läßt sich folgern, daß markierte und unmarkierte Lymphozyten gleichermaßen von ECIB betroffen sind (da Gesamtzahl der kleinen Lymphozyten zu dieser Zeit auch auf 50 % abgesunken).

c) Verlauf der Markierungsintensität (Abb. 4)

prozentualer Abfall der durchschnittlichen
Körnchenzahl (MGC) kleiner Lymphozyten
nach Retransfusionsende



Drückt man den Verlauf der Markierungsintensität in Prozent ihres Ausgangswertes (im Beutel) aus, so resultiert der Kurvenverlauf der Abbildung 4. Auffallend ist dabei zunächst ein Anstieg in den ersten 3 Stunden bis über 120 %. Dieser überhöhte Anstieg könnte einer Nachsynthese aus den löslichen Cytidinpools entsprechen, obwohl einerseits bei der von uns gewählten dreistündigen Inkubationsdauer die nicht löslichen H^3 -Cytidinpools weitgehend abgesättigt sind (43), andererseits durch Methanolfixation der leichtlösliche H^3 -Cytidinpool (12, 50, 24) entfernt wurde.

Weiter fällt ein Zwischenanstieg ab der 24. Stunde auf.
Von der 36. Stunde an setzt protrahierter Abfall ein. Die

Halbierung der mittleren Kornzahl ist mit der 102. Stunde erreicht. Dem linearen Verlauf dieses Abfalls nach haben die Serien extracorporaler Blutbestrahlung keinen Einfluß auf die mittlere Kornzahl.

Interpretation des Markierungsverlaufs M.G. (Retransf. A)

Bei Retransfusion der markierten Lymphozyten in ein geschlossenes System ergäbe sich aus dem Verhältnis: übertragene markierte Lymphozyten ($46,6 \times 10^9$) zur Gesamtmenge zirkulierender Lymphozyten ($30,6 \times 10^{10}$ auf Tabelle II) = 0,152 ein zu erwartender Markierungsindex von 15,2 %. Der real gefundene Markierungsindex sofort nach Retransfusion von 4,2 % zeigt demgegenüber an, daß sofortige Durchmischung in einem Lymphozytenspeicher erfolgt (marginaler Lymphozytenspeicher), der 3,6 mal so groß wie der zirkulierende Lymphozytenspeicher ist; bzw. daß 27,6 % der Lymphozyten in Zirkulation bleiben und der Rest (=72 %) marginal abwandern. Aus diesem intravasalen marginalen Lymphozytenspeicher ist oszillierende Aus- und Einflutung möglich, die Anstieg und Abfall des Markierungsindex in den ersten Stunden erklärt.

Bei Retransfusion II ergäbe sich aus der Menge noch zirkulierender mark. Lymphozyten aus I = $7,0 \times 10^9$ zuzüglich der Menge markierter retransfundierter Lymphozyten aus II ein Erwartungswert von 31,3 % gegenüber einem 5-Minutenwert von 6,5 %. Hiernach wäre der marginale Speicher 4,8 mal so groß wie der zirkulierende. Die Gesamtverteilung erfolgt somit initial in einem intravasalen Pool aus zirkulierendem und marginalem Anteil, der insgesamt 3,6 - 4,8 mal so groß ist wie der zirkulierende Pool allein.

Der nach dem initialen wechsellvollen Austausch mit diesem Speicher sich eindeutig vollziehende Abfall bis auf einen

über lange Zeit stabilen Wert (um 4,5 %) läßt sich durch Abwandern markierter Zellen aus der Zirkulation und Ersatz durch unmarkierte erklären. Alternativlösung wäre ein Verlust von Markierung aus den Zellen - dies ist nach dem eher ansteigenden Verlauf der Markierungsintensität in diesem Zeitraum jedoch nicht möglich. Belege für progressives Abwandern ergaben sich durch Antreffen markierter Zellen 1,5 - 4,5 Stunden nach Retransfusion extravaskulär in Lymphknoten und Knochenmark (8) und in der Lymphe des Ductus thoracicus (12, 40, 41).

Aus dem Markierungsindex in der Phase stabilen Poolausgleichs von 2,9 % in Retransfusion A errechnet sich eine Gesamtzahl markierter zirkulierender Lymphozyten zu diesem Zeitpunkt von $90,6 \times 10^8$ (Tabelle II). Die Gesamtanzahl übertragener markierter kleiner Lymphozyten aus Retransfusion A aber betrug 466×10^8 (Tabelle II). Demnach ist der Lymphozytenspeicher, in den die fehlende Menge markierter Lymphozyten im Austausch gegen unmarkierte diffundierte um den Quotienten $466 : 90,6 = 5,14$ mal größer als der zirkulierende Anteil allein. Als Gesamtgröße errechnet sich für diesen Speicher, mit dem die zirkulierenden Lymphozyten in leichtem Austausch stehen (= leicht austauschbarer Lymphozytenspeicher LALS) ein Umfang von $157,4 \times 10^{10}$.

Dieser LALS setzt sich nach obiger Deduktion aus a) zirkulierendem Speicher (ZLS), b) dem Speicher initialer Sofortverteilung oder marginalen Speicher (MLS) und einem extravasal anzunehmenden Teil (ES) zusammen. Aus LALS minus (ZLS + MLS) ergibt sich der extravasale Anteil ES mit 47×10^{10} kleinen Lymphozyten. Prozentual belaufen sich die Anteile der einzelnen Subcompartimente am LALS auf : ZLS 19,4 %, MLS 50,5 % und ES 29,9 %.

Aus der 2. "aufgesetzten" Retransfusion lassen sich prinzipiell die gleichen Kalkulationen anstellen. Dabei ist für quantitative Berechnungen der Erwartungszeit für den Markierungsindex aus der ersten Retransfusion 4 Stunden + X Minuten (Zeit II) zugrunde zu legen. Wegen dieser nicht ganz exakt möglichen Extrapolierung wird auf Poolberechnungen aus dem Verlauf der 2. Retransfusion verzichtet. Abb. 1 zeigt, daß ebenfalls ein steiler initialer Abfall und anschließender Ausgleich des Verlaufs markierter Zellen bis zur 5. Stunde stattfindet.

Der Verlauf der Markierungsintensitäten darf auf dem Hintergrund von Abbildung 4 und Abbildung 5 (Kornklassenverteilung) diskutiert werden.

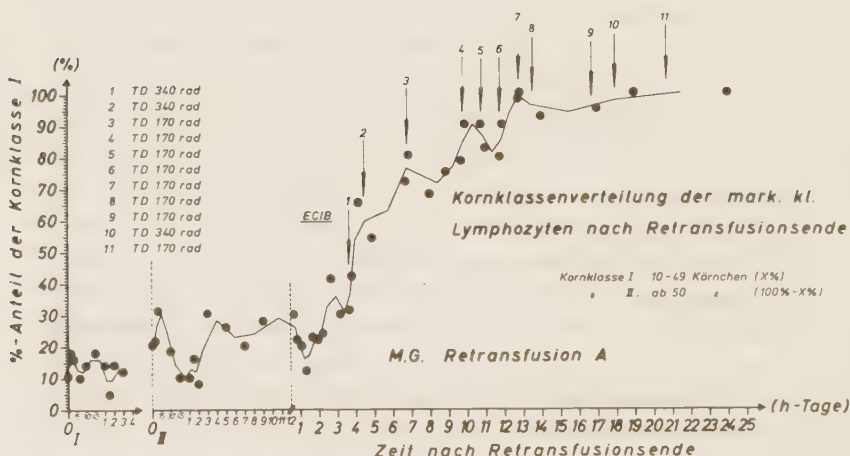


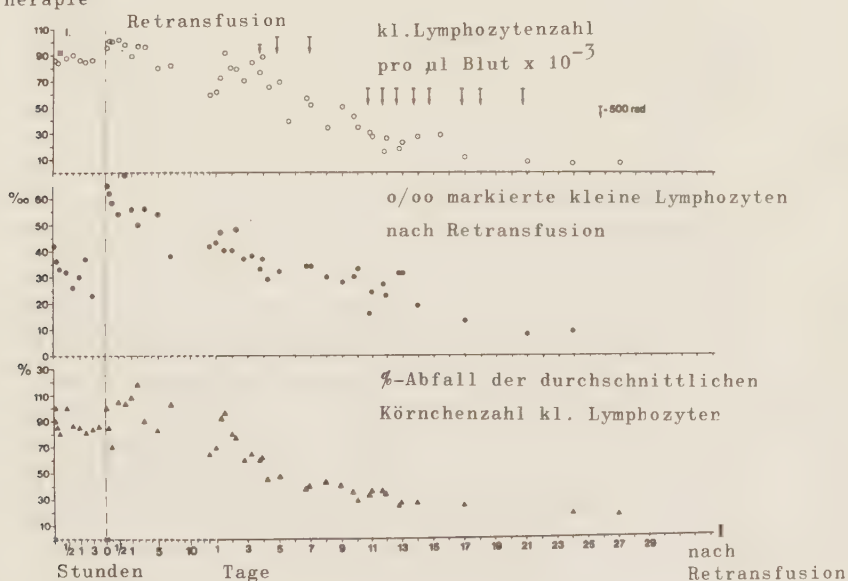
Abb. 5

Hier fällt der Anstieg der mittleren Kornzahl (MGC) in den ersten Stunden nach der 2. Retransfusion auf. Er muß als Neueinbau von H^3 -Cytidin aus dem säurelöslichen Pool, der am längsten ungebundene Aktivität enthält, interpretiert werden. (50). Danach entspricht der protrahierte Abfall der mittleren Kornzahl dem zu erwartenden RNS-Katabolismus bei jetzt nur noch kleinem säurelöslichen Cytidinpool und hohem Anteil rasch umgesetzter fixer RNS. Entsprechend zeigt die exponentielle Zunahme des Zellanteils in der niedrigen Kornklasse (Abb. 5) den raschen Übergang von der hohen zur niedrigen Intensitätsstufe an.

Von speziellem Interesse ist der Aspekt einer möglichen Beeinflussung des Markierungsverlaufes durch die therapeutische extracorporale Blutbestrahlung (Abb. 6).

Pat. M.G. CLL

vor Therapie



Diese Maßnahme führte bereits nach drei Sitzungen zur Halbierung des Anteils zirkulierender (unmarkierter) Lymphozyten und nach 10 Sitzungen (= 15. Tag nach Retransfusionsbeginn) lag der absolute Wert zirkulierender unmarkierter Lymphozyten unter $10\,000/\text{mm}^3$. Vergleicht man den Abfall der unmarkierten kleinen Gesamtlymphozytenzahl mit dem Verlauf des Markierungsindex, so zeigen beide Kurven auch nach Einsetzen der ECIB den gleichen Abfallswinkel. Ein steilerer Abfall des Markierungsindex spräche für rasche Durchmischung mit unmarkierten Zellen im Sinne eines Nachschubs aus bisher nicht zirkulierenden Speichern (wie es bei Pat.Sch.A. anzutreffen ist). Derartige Prozesse sind hier nicht zu beobachten. Der protrahierte Abfall der Markierungsintensität erlaubt ebenfalls keine Aussagen über Strahleneinflüsse.

II. Markierungsverlauf M.G. (Retransfusion B)

Nach dem eingehend geschilderten Markierungsverlauf M.G. (Retransfusion A) können die weiteren Ergebnisse geraffter dargestellt und interpretiert werden, wobei vor allem die Unterschiede zum exemplarischen ersten Ansatz betont werden sollen.

Wesentlich ist, daß Retransfusion B (M.G.) auf einem durch extracorporale Blutbestrahlung erniedrigten Lymphozyten-niveau ($7000/\text{mm}^3$) stattfand. Die Milz war wider Erwarten nach Ende der 1. ECIB-Serie nicht zurückgegangen, sondern mit 8 cm unter den Rippenbogen in ihrer Größe konstant geblieben.

a) Verlauf des Markierungsindex (Abb. 2 - simultan mit Abb.1) siehe oben S. 23

Der Verlauf des Markierungsindex zeigt sofort ein weit tieferes Absinken auf 2 % als in M.G. (Retransfusion A). Der anschließende Mittelwert über die ersten 4 Stunden liegt bei 0,73 %. Durch die zweite Retransfusion erfolgt nur ein minimaler Anstieg; sodann schließt sich ein über längere Zeit gehaltenes Plateau bis zum 3. Tag an. Gleichzeitig mit Einsetzen der ECIB beginnt ein deutlicher Abfall.

b) Verlauf der zirkulierenden mark. kl. Lymphozyten als Prozentanteil der retr. mark. kl. Lymphozyten (Abb.7)

Im Vergleich zu Ansatz A (M.G.) zeigt sich hier ein wesentlich stärkeres initiales Abwandern von mark. kl. zirk. Lymphozyten in Retransfusion I (5'-Recoverywert 19 %), und noch deutlicher in Retransfusion II (5'-Recoverywert 6,8 %). Nach Ausbildung eines anfänglichen Plateau's um 6 % bis zur 7. Stunde (RII) erfolgt ein kurzer Zwischenanstieg auf einen Mittelwert um etwa 10 %. In diese starke Schwankungsphase hinein erfolgen die ersten 3 ECIB-Sitzungen. Danach setzt ab dem 5. Tag ein exponentieller Abfall des Recoverywertes ein.

prozentualer Abfall der mark. zirkulierenden
kleinen Lymphozyten nach Retransfusionsende

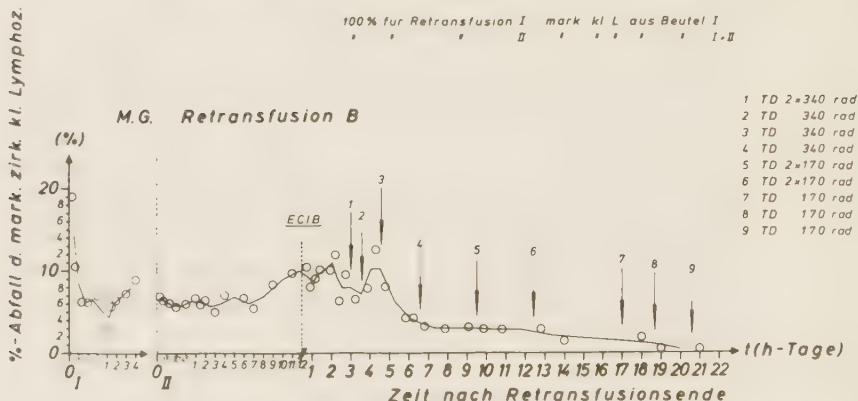


Abb. 7

c) Verlauf der Markierungsintensität (Abb. 8)

Im Verlauf der Markierungsintensität zeigt sich ebenfalls ein kurzer Anstieg über das Ausgangsniveau eine Stunde nach der 2. Retransfusion. Der Abfall erfolgt protrahiert linear ohne signifikante Zwischenanstiege. Auch das Bild der Kornklassenverteilung (Abb. 9) ist dem von M.G. (Retransfusion A) fast kongruent.

prozentualer Abfall der durchschnittlichen
Körnchenzahl (MGC) kleiner Lymphozyten
nach Retransfusionsende

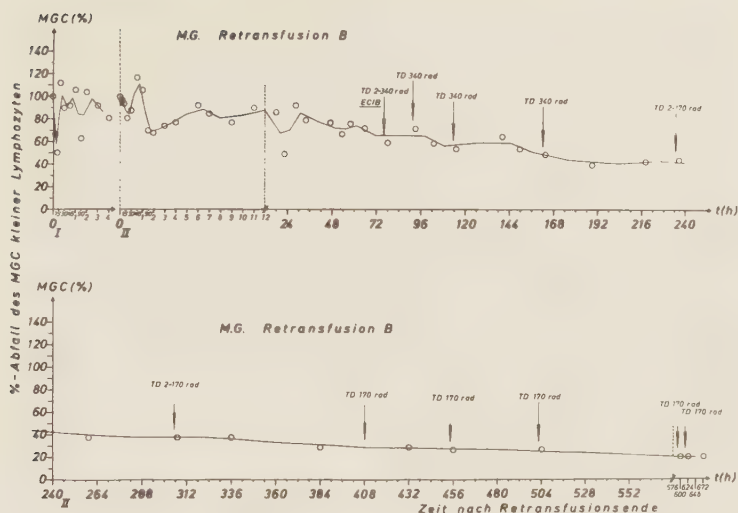


Abb. 8

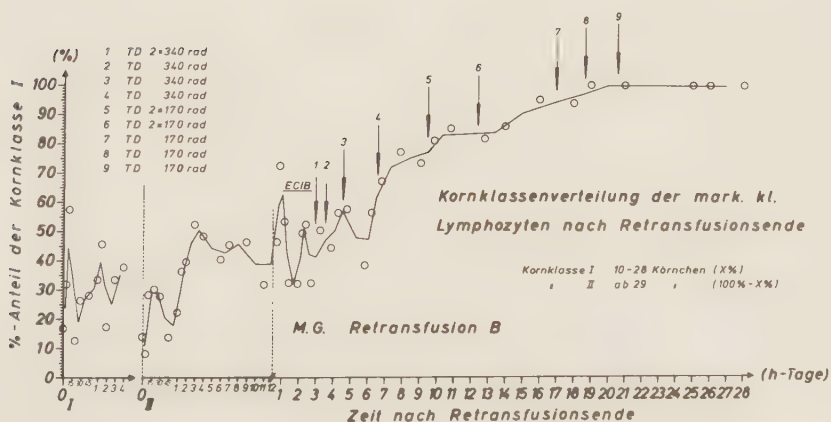


Abb. 9

Interpretation des Markierungsverlaufs M.G. (Retransf. B)

Aus den dargestellten Werten errechnen sich nach dem oben (M.G. Retransfusion A) angegebenen Verfahren die in Tabelle II aufgeführten Werte: Der zirkulierende Lymphozytenspeicher ZLS ist auf $2,4 \times 10^{10}$ Zellen und damit auf 7,8 % seines Ausgangswertes vor ECIB zurückgegangen; die Reduktion des MLS führte zu $15,6 \times 10^{10}$ Zellen, was 19 % seines Ausgangswertes entspricht. Der gesamte leicht austauschbare Lymphozytenspeicher betrug mit $49,4 \times 10^{10}$ Zellen noch 31 % seines VortheraPIewertes. Wie aus dem niedrigen Niveau der ersten Stunden bereits ersichtlich ist die Durchmischung mit extravasalen Speichern (ES) deutlich verstärkt.

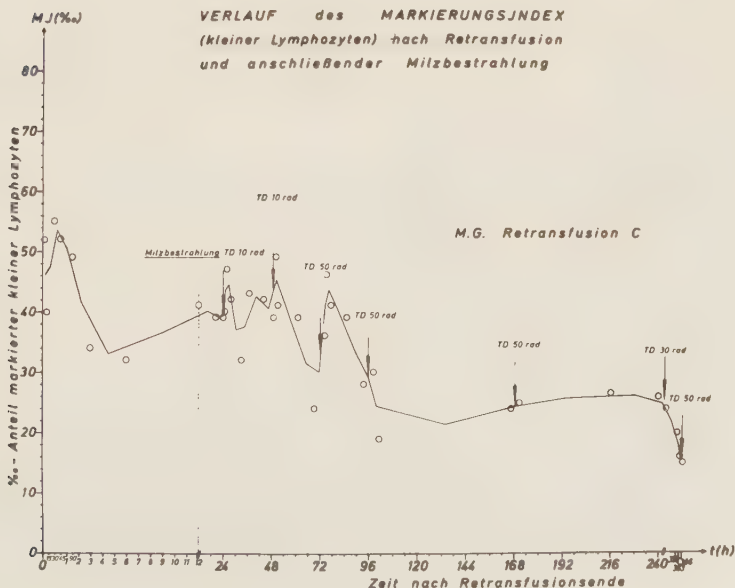
Der Anteil des ES am LALS betrug jetzt 63,5 %, der des MLS 31,7 % und der des ZLS 4,8 %.

Andererseits bedeutet dies, daß der ES nur auf 67 % seines VortheraPIewertes zurückgegangen ist.

III. Markierungsverlauf M.G. (Retransfusion C)

Dieser Ansatz wurde 8 Monate nach Retransfusion A und B durchgeführt. Inzwischen hatte sich eine deutliche Progredienz aller Krankheitsparameter gezeigt (siehe Kasuistik M.G. Retransfusion C), die durch intermittierende extracorporale Blutbestrahlung nicht verhindert werden konnte. Subjektiv war das Krankheitsbild von Infektlabilität beherrscht. Klinisch standen eine starke Zunahme der Milz- und Lebervergrößerung sowie neuerliche Lymphome im Vordergrund. Unter den Laborwerten lagen die Leukozyten wieder um $130\ 000/\mu\text{l}$. Diese Gesamtsituation ließ eine Milzbestrahlung indiziert erscheinen. Zuvor wurde der bereits im Methodenteil erwähnte Retransfusionsansatz durchgeführt, wobei nur eine Autotransfusion (ohne die aufgesetzte 2. Retransfusion) angesetzt wurde.

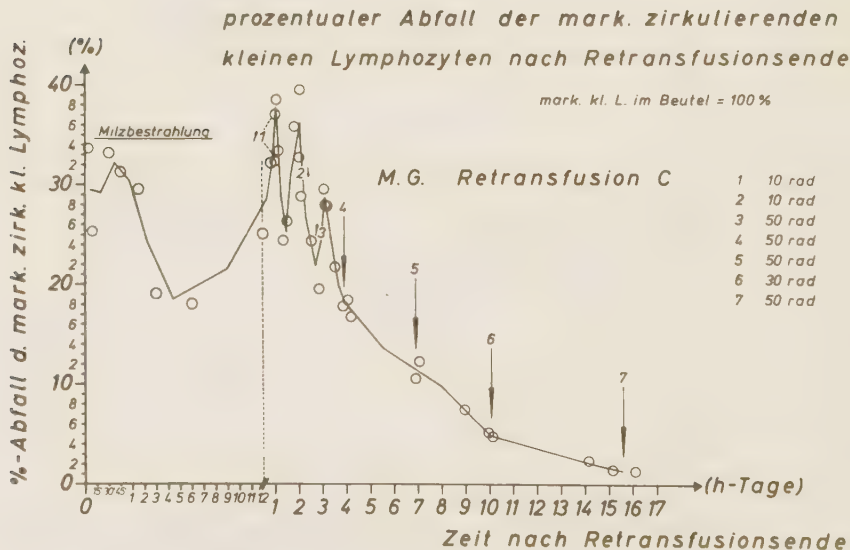
a) Verlauf des Markierungsindex (Abb. 10)



Nach Retransfusion findet sich ein Sofortwert von 5,2 % (5'-Wert). Unter starken Schwankungen fällt der Markierungsindex bis zum 4. Tag auf etwa 2,9 % ab. Sodann stellt sich ein Plateau um 2,2 - 2,4 % ein, das etwa bis zum 10. Tag bestehen bleibt. Erst ab der 240. Stunde erfolgt ein protrahierter konsequenter Abfall.

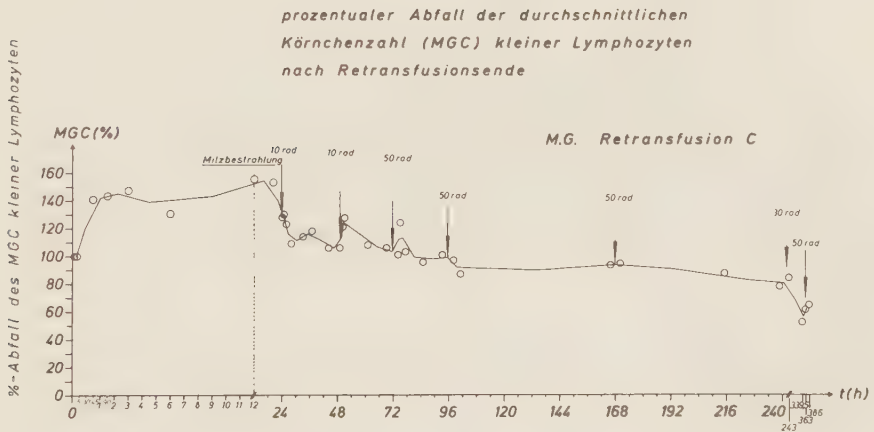
Entsprechend den Berechnungen geht synchron dem Abfall des Anteils markierter kleiner Lymphozyten ein steiler Abfall der Gesamtlymphozytenzahl unter Milzbestrahlung einher. Bereits nach 4 Bestrahlungen betragen die zirkulierenden kl. unmarkierten Lymphozyten nur noch die Hälfte ihres Ausgangswertes.

- b) Verlauf der zirkulierenden mark. kl. Lymphozyten als Prozentanteil der retransfundierten mark. kl. Lymphozyten
(Abb. 11)



Durch raschen initialen Abfall wird ein 5'-Wert von 32,6 % markiert. Nach kurzem Zwischenanstieg fällt der Recoverywert bis auf 18 % (6.h) ab, um dann in der 26. Stunde erneut bis auf 38 % anzusteigen. Unter starken Schwankungen, die in der Tendenz leicht abwärts geneigt sind, wird um die 76. Stunde ein neuer Wendepunkt zum exponentiellen Abfall hin erkennbar, so daß am 16. Tag der Recoverywert nur noch 1 % beträgt.

c) Verlauf der Markierungsintensität (Abb. 12)



Überraschenderweise erfolgt innerhalb der ersten 3 Stunden ein Anstieg des MGC auf 147 %, wobei sich in den anschließenden 15 Stunden ein Plateau zwischen 140 und 150 % einpendelt (wohl interpretierbar als unvollständige Herauslösung des säurelöslichen H^3 -Cytidinpools und entsprechender Nachsynthese von RNA). Erst ab der 18. Stunde zeigt sich nach

kleinamplitudigen Zwischenanstiegen ein protrahierter Abfall. Insgesamt ist kein direkter Einfluß der Milzbestrahlung auf den MGC erkennbar.

Bezüglich der Kornklassenverteilung (Abb.13) fällt während der ersten 24 Stunden ein so starkes Übergewicht der höher markierten kl. Lymphozyten (Kornklasse II) auf, daß sich Kornklasse I (niedrig mark. kl. Lymphozyten) in dieser Zeitspanne nur in der Größenordnung von 0 - 8 % bewegt. Erst ab der 12. Stunde ist nach K I - Schwankungen um etwa 10 % ein protrahierter exponentieller Anstieg bis auf 47 % (16. Tag) erkennbar.

Kornklassenverteilung der mark. kl. Lymphozyten nach Retransfusionsende

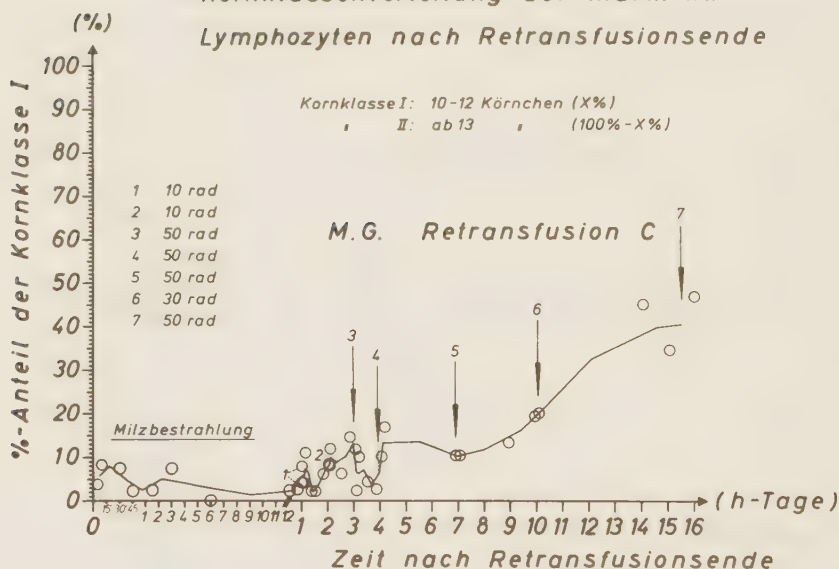


Abb. 13

Interpretation des Markierungsverlaufs M.G. (Retransf.C)

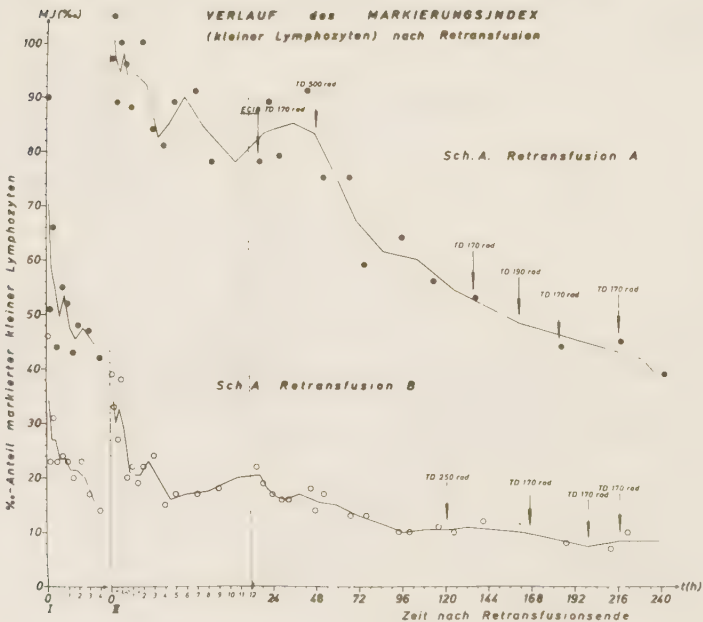
Die sich aus den obigen Werten errechnenden Speichergrößen sind in Tabelle II aufgeführt: Dementsprechend ist der zirkulierende Lymphozytenspeicher ZLS in M.G. (Retr.C) etwas größer als in M.G. (Retr.A), der marginale Speicher MLS etwas kleiner; dadurch ergibt sich ein etwas kleinerer intravaskulärer Gesamtspeicher.

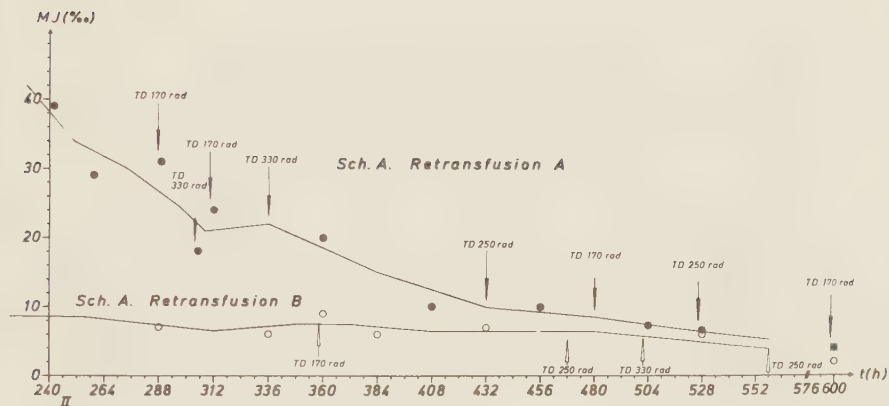
Die erstaunlich hohe Recovery-Rate von 33 % markierter retransfundierter Lymphozyten in Zirkulation in den ersten 24 Stunden ergibt einen relativ kleinen extravasalen Anteil (EVS) des LALS. Auch das Verhältnis von LALS zu ZLS ist mit 3 : 1 erstaunlich niedrig. Von den Anteilen am LALS entfallen 33,2 % auf den ZLS, 53 % auf den MLS und nur 13,8 % auf den EVS. In absoluten wie in relativen Werten ist der extravasale Anteil des LALS in der Situation M.G. (Retransfusion C) mit großer Milz und Leber am kleinsten; der relative Anteil des MLS am LALS ist jedoch der höchste aller drei M.G.-Ansätze.

IV. Markierungsverlauf Sch. A. (Retransfusion A)

Aus den in Material und Methoden berichteten klinischen Daten dieser Patientin ist nochmals hervorzuheben, daß sie eine etwas geringere Milzvergrößerung als M.G. aufwies (5 cm gegenüber 8 cm) und ferner die Lymphome weniger ausgeprägt waren. Insgesamt zeigte das Krankheitsbild eine geringere Progredienz. In diesem Sinne sprach auch der normale Gammaglobulinwert bei Diagnosestellung. Eine nachträgliche Gesamtbeurteilung des Verlaufes läßt diese Aussage zu, da Sch.A. in ihrem Krankheitsverlauf durch die eingeschlagene depletorische Therapie anhaltend gebessert werden konnte und für annähernd ein Jahr nach Blut- und Milzbestrahlung ohne weitere Behandlung bleiben konnte, während bei M.G. ständige Progredienz des Krankheitsbildes mit raschem Neuanstieg der Lymphozytenwerte herrschte.

a) Verlauf des Markierungsindex (Abb. 14 + 15)



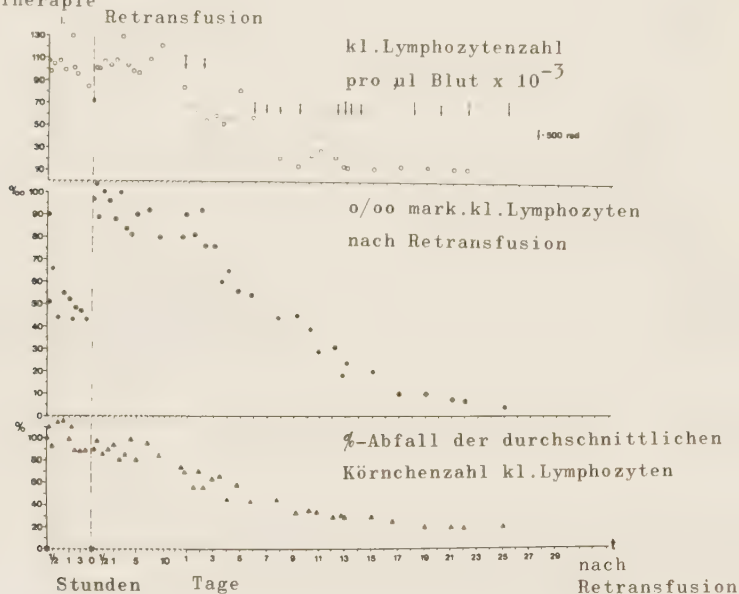


Hier findet sich ein überraschend hoher Sofortwert 5' nach Retransfusionsende I von 9 %, danach aber steiles Absinken. In den folgenden Stunden schwanken die MI-Werte um einen Mittelwert von 4,6 %. Retransfusion II liegt auf relativ hohem Niveau und zeigt keinen derartigen Sprung vom Sofortwert zu den folgenden Werten. Der Eindruck unterschiedlicher Steilheit des Verlaufs der Abfallkurve bis Tag 2 und ab Tag 3 wird durch die (wegen unterschiedlicher Dichte der Werte) gestreckte Abszisse in den ersten 24 Stunden wesentlich hervorgerufen. Bei Umzeichnung auf eine regelmäßig progrediente Abszisse läßt sich eine gemeinsame Tangente durch alle Werte legen. Durch die extracorporale Blutbestrahlung wurde bei beiden Patienten gleichermaßen ein progredienter Lymphozytenabfall erreicht.

In absoluten Werten retransfundierter markierter Lymphozyten wird die im Markierungsindex schon angedeutete Zunahme der Steilheit gegenüber M.G. (Retransfusion A) noch deutlicher (Abb. 16).

Pat. Sch.A. CLL

vor Therapie



Hierbei ist zu berücksichtigen, daß der Abfall von Lymphozyten/ mm^3 insgesamt bei Sch.A. steiler verläuft, was in den steilen Abfall markierter retransfundierter Lymphozyten eingeht.

b) Verlauf der zirkulierenden mark. kl. Lymphozyten als Prozentanteil der retransfundierten mark. kl. Lymphozyten (Abb. 17)

5' nach Retransfusion I fällt ein Sofortwert von 67 % auf. Im Anschluß daran zeigt sich ein rascher Abfall (absolut wie auch in der Tendenz), so daß man zum Zeitpunkt 4 Stunden einen Recoverywert von 24 % vorfindet.

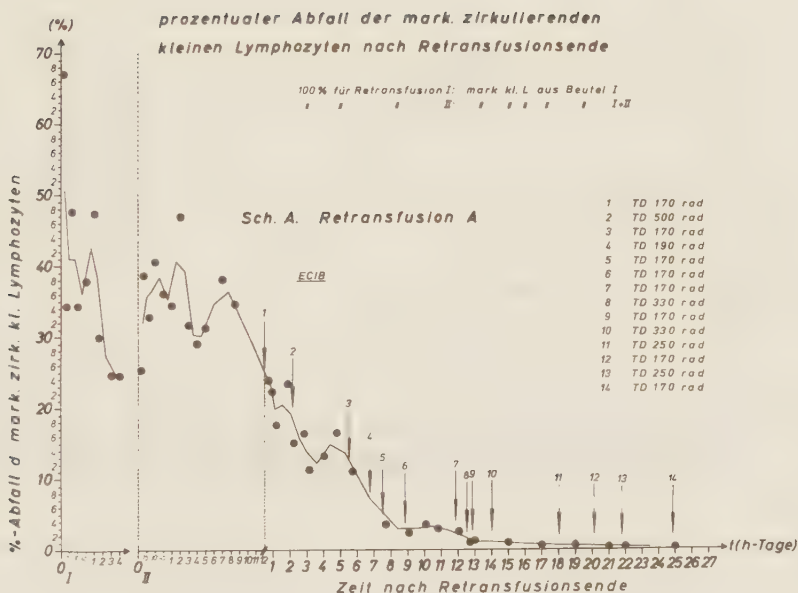
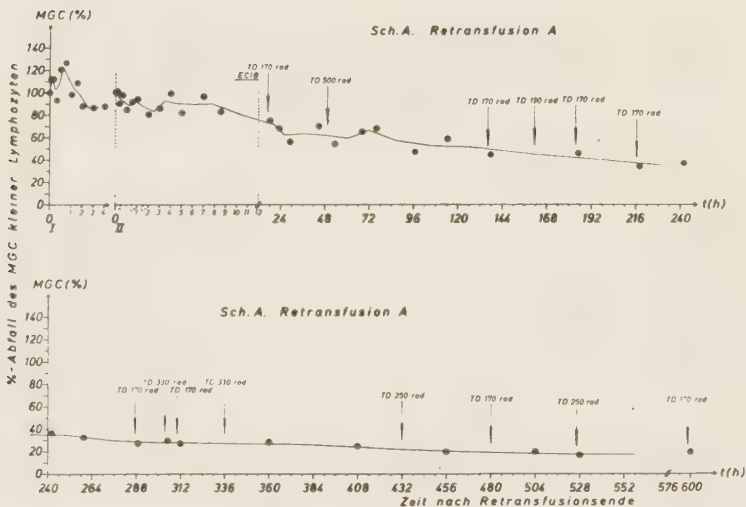


Abb. 17

Retransfusion II bietet nach 5' einen Sofortwert von 25 %. Innerhalb der ersten Stunde erfolgt ein Anstieg auf etwa 2-fachen 5'-II-Wert (47 %). Nach nochmaligem Abfall und Wiederanstieg wird zum Zeitpunkt 7 h ein Recoverywert von 38 % markiert. Erst von der 7. Stunde an ist, von kleineren Schwankungen abgesehen, ein protrahierter exponentieller Abfall zu erkennen. Am 25. Tag liegt der Recoverywert bei 0,5 %.

c) Verlauf der Markierungsintensität (Abb. 18)

prozentualer Abfall der durchschnittlichen
Körnchenzahl (MGC) kleiner Lymphozyten
nach Retransfusionsende



Die mittlere Kornzahl läßt nur in Retransfusion I einen kurzen Anstieg über den Ausgangswert erkennen; in Retransfusion II setzt vom 1. Tag an gleichmäßiger Abfall ein.

Die Gruppe niedriger Markierungsintensität (Kornklasse I in Abb. 19) zeigt dementsprechend einen raschen Anstieg bis zum 12. Tag; von da an stellt diese Fraktion plateauartig über 95 % der markierten Lymphozyten. Reaktionen auf die intermittierenden Blutbestrahlungssitzungen sind weder dem Verlauf der Markierungsintensität noch der Kornklassenverteilung zu entnehmen.

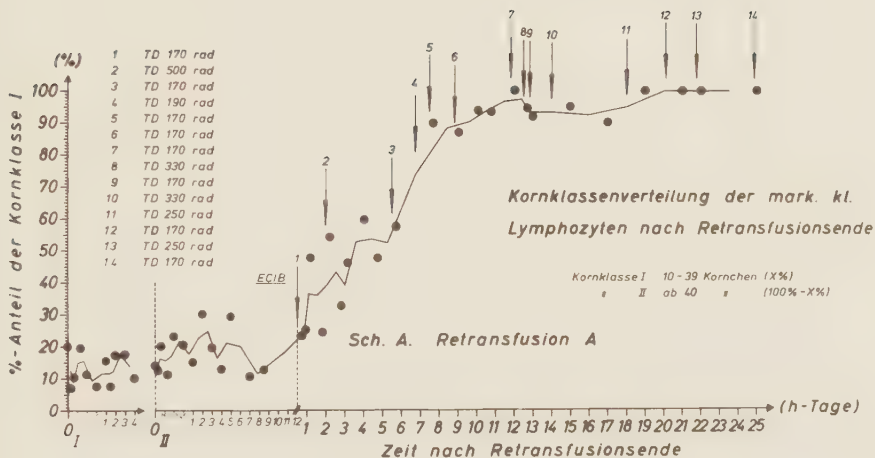


Abb. 19

Interpretation des Markierungsverlaufs Sch.A. (Retransf.A)

Die sich aus diesen Werten ergebenden Speichergrößen sind in Tabelle III aufgeführt. Der leicht austauschbare Lymphozytenspeicher (LALS) zeigt die gleiche Größenordnung wie bei M.G. mit $121,5 \times 10^{10}$ Zellen.

Auffallend aber ist, daß sich nur ein relativ geringer Teil davon marginal, ein Drittel in Zirkulation und über die Hälfte extravasal verteilen: ZLS 33,4 % des LALS, MLS 13,3 %, ES 53,3 %.

Hier besteht offenbar eine primär sehr gute Evaskularisationsfähigkeit der Lymphozyten. Die gleichzeitig geringe Menge "randständiger" = marginaler Zellen läßt an ein umgekehrt

proportionales Verhältnis zwischen ES und MLS denken, wie sie später zu diskutieren sein wird.

Die Kornklassenverschiebungen im Verlauf nach Retransfusion entsprechen den RNS-Umsatzverhältnissen wie sie bei M.G. diskutiert werden.

V. Markierungsverlauf Sch.A. (Retransfusion B)

Die vorangegangenen 14 Blutbestrahlungssitzungen führten neben einer Erniedrigung der zirkulierenden Lymphozytenwerte zu einem deutlichen Rückgang der Milzvergrößerung von 5 cm auf 1 cm unter dem Rippenbogen und der Lebervergrößerung von 5 cm auf 3 cm u. d. Rb. Ferner nahmen die Lymphome deutlich an Größe ab.

Der Markierungsverlauf bietet einen Vergleich mit dem vorangegangenen auf hohem Lymphozytenniveau (Sch.A. Retr. A) an.

a) Verlauf des Markierungsindex (Abb. 15 simultan mit 14)

Sofort nach Retransfusion (5') zeigt sich mit 4,6 % ein halb so großer MI-Wert wie in Retransfusion A; danach erfolgt rascher Abfall (4h I = 1,4 %). Die aufgesetzte II. Retransfusion verhält sich innerhalb der ersten Stunden analog wie RI. Zum Zeitpunkt 12 Stunden wird auf einem MI-Niveau von etwa 2 % ein insgesamt flacher, protrahierter MI-Abfall eingeleitet. Nach etwa 24 Tagen treffen sich Retr. A und B auf einem MI-Wert von etwa 0,8 - 1 %.

b) Verlauf der zirkulierenden mark. kl. Lymphozyten als Prozentanteil der retransfundenen mark. kl. Lymphozyten (Abb. 20)

5' nach Retransfusionsende I liegt der Recovery-Wert bei 24,5 %. In den ersten 4 Stunden post retransfusionem I erfolgt ein Abfall auf 9 %. Retransfusion II beginnt mit einem Recoverywert von 10,5 % (5'II). Unter einer Schwankungsbreite von 5 - 10 % wird bis zum 4. Tag nur ein protrahierter Abfall in der Tendenz erreicht. Sodann zeigt sich die Ausbildung eines Recovery-Plateau's um etwa 5 %. Vom 18. Tag an wird ein konsequenter Abfall bis zu 1 % am 25. Tag eingeleitet. Gegenüber Vergleichsansatz Retr.



Im Verlauf der Markierungsintensität zeigt sich ausgeprägter Anstieg über den durchschnittlichen Ausgangswert nach 5 Stunden und 24 Stunden der Retransfusion II. Dann erst setzt protrahierter konsequenter Abfall ein.

prozentualer Abfall der durchschnittlichen
Körnchenzahl (MGC) kleiner Lymphozyten
nach Retransfusionsende

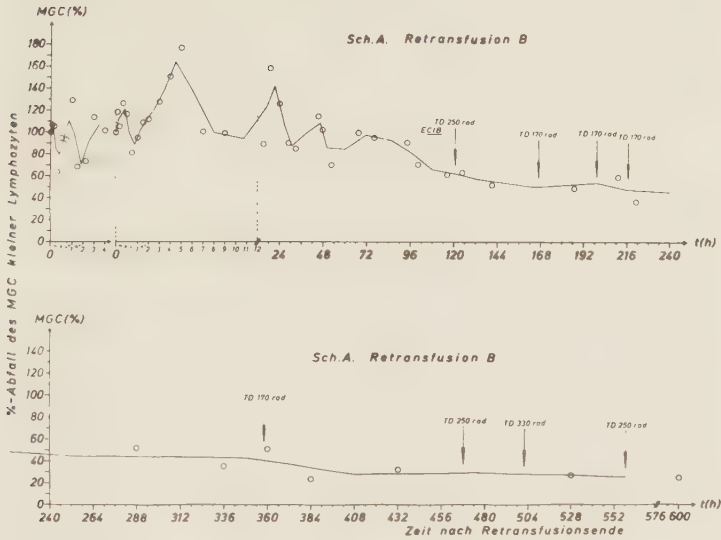


Abb. 21

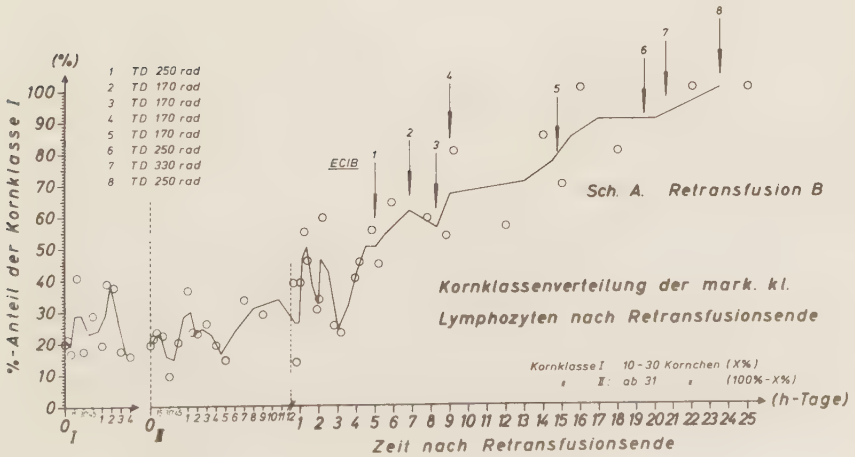


Abb. 22

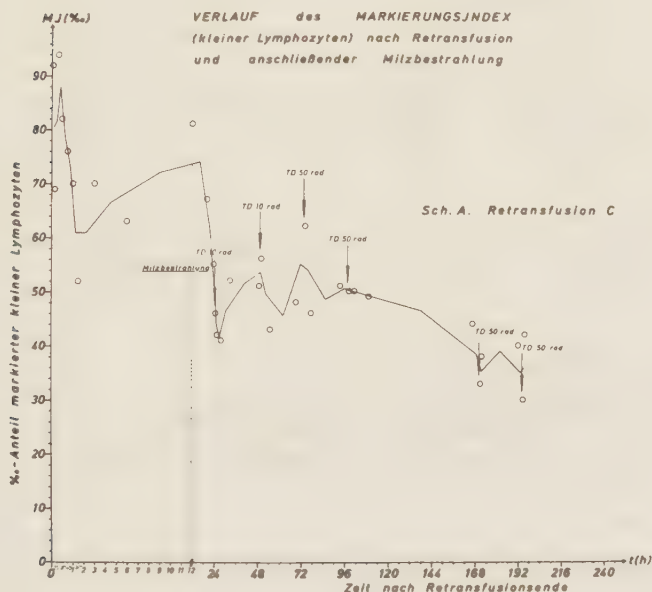
Interpretation des Markierungsverlaufes Sch.A. (Retransf.B)

Aus dem erreichten niedrigen Spiegel des Markierungsindex in den ersten Stunden errechnet sich eine Gesamtgröße des LALS von $8,23 \times 10^{10}$. Er wurde demnach durch die Lymphozytendepletion mittels ECIB auf 6,7 % seines Vortherapieumfanges reduziert (Bei M.G. Reduktion auf 31 %). In der Verteilung der Subcompartimente dieses LALS führt weiterhin der extravaskuläre Anteil (ES) mit 51,6 %; der marginale Anteil wuchs auf 33 % an, der zirkulierende aber sank auf 15,4 %. Dieser konstante relative Anteil des ES am LALS darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß er in absoluten Zahlen von $64,5 \times 10^{10}$ auf $4,25 \times 10^{10}$, also auf 6,58 % seines Vortherapiewertes verringert wurde. Die Zwischenanstiege in der Markierungsintensität entsprechen sehr raschem Einbau aus verfügbarem H^3 - Cytidin im säurelöslichen Pool. Ursachen für diese starke Aktivität sind nicht ersichtlich.

VI. Markierungsverlauf Sch.A. (Retransfusion C)

Bei der Patientin hatte sich in 8 therapiefreien Monaten langsam ein Lymphozytenanstieg auf $115\,000/\text{mm}^3$, eine mäßige Milz- (7cm) und Lebervergrößerung (5 cm unter Rb) bei mäßigem Lymphomwachstum eingestellt.

a) Verlauf des Markierungsindex (Abb.23)



Der Markierungsverlauf zeigt einen hohen Sofortwert von 9,2 % und ein relativ hohes Mittelniveau in den ersten 12 Stunden. Der anschließende Abfall entspricht in der Steilheit dem Ansatz Sch.A. (Retransfusion A).

b) Verlauf der zirkulierenden mark. kl. Lymphozyten als Prozentanteil der retransfundierten mark. kl. Lymphozyten (Abb. 24)

Der Recoverywert liegt nach 5' bei 61,5 % und fällt in der

Folgezeit unter starken Schwankungen bis zum 4. Tag auf 42 % ab. Vom 4. Tag an scheint eine größere Kontinuität bezüglich des Abfalls gegeben. Am 8. Tag post retransfusionem zeigt sich ein Recoverywert von etwa 20 %.

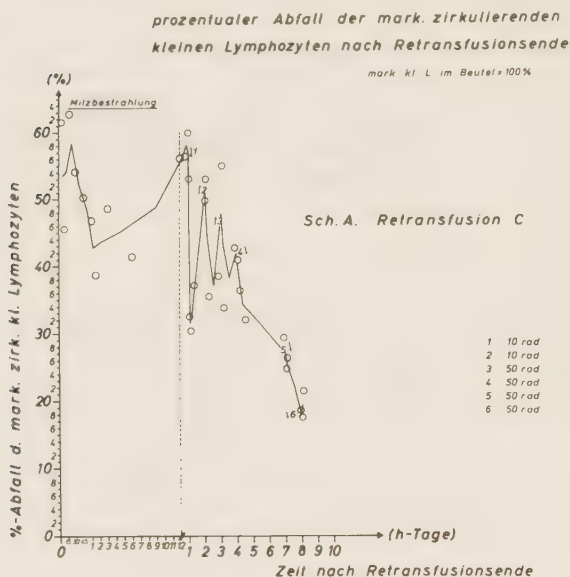


Abb. 24

c) Verlauf der Markierungsintensität (Abb. 25)

Im Gegensatz zu M.G. (Retransfuion C) finden wir hier innerhalb der ersten 2 Stunden einen Abfall des MGC auf Werte von etwa 60 %. Bis zur 24. Stunde steigt der MGC in etwa kontinuierlich auf Ausgangsniveau an. Von der 24. Stunde an fällt ein sehr langsamer Intensitätsverlust auf, entsprechend sinkt der Anteil der Kornklasse mit hoher Intensität (Abb. 26) erst spät ab. Signifikante Veränderungen in den Werten vor und nach Bestrahlungen sind nicht feststellbar. Der Abfall der Gesamtlymphozytenzahl voll-

zieht sich entsprechend den Berechnungen langsamer als bei M.G.,
(Retransfusion C).

prozentualer Abfall der durchschnittlichen
Kornchenzahl (MGC) kleiner Lymphozyten
nach Retransfusionsende

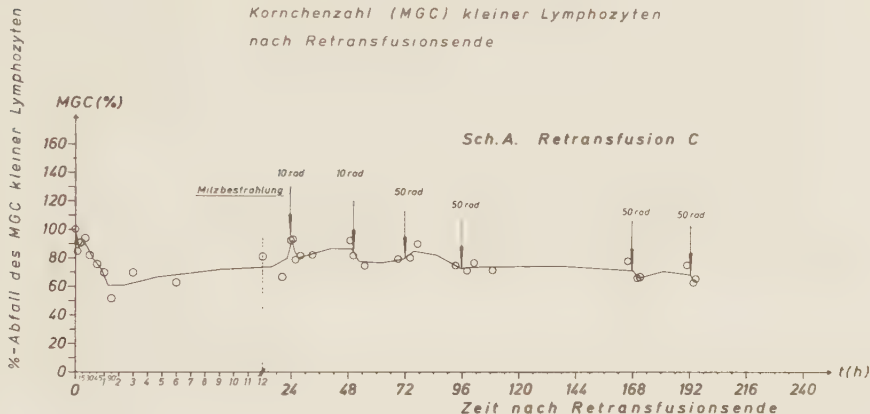


Abb. 25

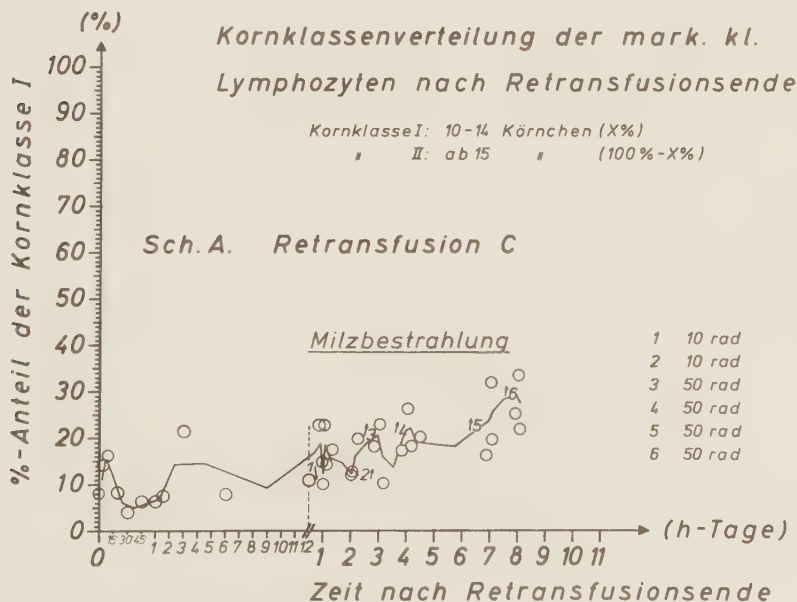


Abb. 26

Interpretation des Markierungsverlaufes Sch.A. (Retransfus.C)

Es fällt auf, daß sich ein relativ hoher Recoverywert von 41,2 % der markierten retransfundierte Lymphozyten in den ersten 4 Stunden, ja sogar ersten 12 Stunden ergibt, woraus sich ein LALS von nur 65×10^{10} Zellen und ein sehr niedriges Verhältnis LALS/ZLS von 2,4 : 1 (ähnlich M.G. Retransfusion C) errechnet.

In den %-Anteilen am LALS führt der ZLS mit 41,3 % vor dem EVS mit 34 % und MS mit 24,7 %. Beachtenswert ist vor allem der niedrige Anteil des EVS.

Tabelle II

Ansatz	. M.G. Retr.A	. M.G. Retr.B	. M.G. Retr.C
kl. Lymph./mm ³ Blut	88.860	7.000	95.720
Blutvolumen (ml)	3440	3440	3950
ZLS (zirk.Lymph.Spei)	30,6 x 10 ¹⁰	2,4 x 10 ¹⁰	37,8 x 10 ¹⁰
mittl.MJ i.Reotr.beut.	94 %	98,7 %	100 %
reotr.Blutmenge (ml)	495	520	535
mark.übertr.Lymph.	46,6 x 10 ⁹	3,6 x 10 ⁹	51,2 x 10 ⁹
Erwartungs-MJ (5') a	15,2 %	15 %	13,5 %
Sofort-MJ (5') b	4,2 %	2,0 %	5,2 %
Quotient a/b = IVS/ZLS	3,6	7,5	2,6
IVS (intravasc.Lympho- zytenspeicher)	110,16 x 10 ¹⁰	18 x 10 ¹⁰	98,2 x 10 ¹⁰
IVS = ZLS + MS			
MS (marginaler Lympho- zytenspeicher)	79,56 x 10 ¹⁰	15,6 x 10 ¹⁰	60,4 x 10 ¹⁰
MS = IVS - ZLS			
%-Satz nicht zirk.L.des intrav.Lymph.sp.	72,2	86,6	61,5
MJ (Mittelwert 1-4h)	2,96 %	0,73 %	4,5 %
mark.Lymph.in Zirk. (1 - 4h)	90,6 x 10 ⁸	1,75 x 10 ⁸	170 x 10 ⁸
LALS (leicht austausch- barer L.speicher)	157,3 x 10 ¹⁰	49,4 x 10 ¹⁰	113,8 x 10 ¹⁰
LALS/ ZLS	5,14	20,57	3
%-Anteil reotr.mark.L. in Zirkulation (1-4h) = recovery	19,4	4,86	33
EVS (extravasaler L.- speicher)	47 x 10 ¹⁰	31,4 x 10 ¹⁰	15,6 x 10 ¹⁰
EVS = LALS-ZLS-MS = LALS-IVS			
LALS	ZLS (%) MS (%) EVS (%)	4,8 31,7 63,5	33,2 53 13,8

Tabelle III

Ansatz	Sch.A. Retr.A	Sch.A. Retr.B	Sch.A.Reetr.C
kl.Lymph./mm ³ Blut	109.500	3850	70.000
Blutvolumen (ml)	3720	3310	3915
ZLS (zirk.Lymph.Spei.)	$40,7 \times 10^{10}$	$1,27 \times 10^{10}$	$26,9 \times 10^{10}$
mittl.MJ i.Reetr.beut.	99 %	96,5 %	98 %
retr. Blutmenge (ml)	500	500	510
mark.übertr.Lymph.	$54,7 \times 10^9$	$1,86 \times 10^9$	$40,2 \times 10^9$
Erwartungs-MJ (5') a	13,4 %	14,6 %	14,9 %
Sofort-MJ (5') b	9 %	4,6 %	9,2 %
Quotient a/b = IVS/ZLS	1,4 %	3,17 %	1,6 %
IVS (intravasc.Lympho- zytenspeicher) IVS = ZLS + MS	57×10^{10}	$3,98 \times 10^{10}$	43×10^{10}
MS (marginaler Lympho- zytenspeicher) MS = IVS - ZLS	$16,2 \times 10^{10}$	$2,71 \times 10^{10}$	$16,1 \times 10^{10}$
%-Satz nicht zirk.L. des intrav.Lymph.sp.	28	68	37,4
MJ (Mittelwert 1-4h)	4,5 %	2,26 %	6,4 %
mark.Lymph. in Zirk. (1 - 4h)	$183,2 \times 10^8$	$2,87 \times 10^8$	166×10^8
LALS (leicht austausch- barer L.Speicher)	$121,5 \times 10^{10}$	$8,23 \times 10^{10}$	65×10^{10}
LALS / ZLS	2,99	6,48	2,42
%-Anteil retr.mark.L. in Zirkulation (1-4h) = recovery	33,5	15,4	41,2
EVS (extravasaler L.- Speicher) EVS = LALS-ZLS-MS = LALS-IVS	$64,5 \times 10^{10}$	$4,25 \times 10^{10}$	22×10^{10}
LALS $\left\{ \begin{array}{l} \text{ZLS (\%)} \\ \text{MS (\%)} \\ \text{EVS (\%)} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 33,4 \\ 13,3 \\ 53 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 15,4 \\ 33 \\ 51,6 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 41,3 \\ 24,7 \\ 34 \end{array} \right.$

D I S K U S S I O N

Die chronische lymphatische Leukämie wurde als "Akkumulationskrankheit immunologisch inkompetenter Lymphozyten" durch Dameshek (23) definiert. Zu der massiven Akkumulation von Lymphozyten mit extrem verlängerten Lebenszeiten kommt zudem eine im Verlauf der Erkrankung exponentiell ansteigende gesteigerte Neuproduktion (42, 57). Die immunologische Inkompetenz der das Krankheitsbild beherrschenden kleinen Lymphozyten liegt in der Unfähigkeit zur Umwandlung in Plasmazellen und damit zur Immunglobulinsynthese bzw.-sekretion (13, 14, 55).

Neben Funktions-, Produktions- und Abbaustörung weisen eine Reihe von Befunden (7, 5, 44) auf ein ebenfalls gestörtes Zirkulationsverhalten der CLL-Lymphozyten hin.

Die Grundlage zirkulationskinetischer Vorstellungen bei CLL ist das Modell Schiffer's (44). Dabei ist ein Pool, mit dem die zirkulierenden Lymphozyten in raschem Equilibrium stehen (= rasch austauschbarer Lymphozytenpool) von besonderem Interesse. Die Ergebnisse von Binet (5), Flidner (27), Spivak und Perry (52) sowie Bremer et al (9) zeigen, daß er bei CLL nur 2-6-fach größer als der zirkulierende Pool ist (während für Normalpatienten und nicht-leukämische Sarkompatienten Werte zwischen dem 6 - und 60-fachen gefunden wurden). Dieser Befund bei CLL weist auf einen gestörten Austausch hin. Nach Manaster et al (55) nimmt die relative Größe des rasch austauschbaren Pools mit steigender Lymphozytose ab. Hinsichtlich der Rezirkulationsfähigkeit fanden Binet et al (5) zeitlich verzögerte Werte. Bremer et al (9) konnten zwar für einen Teil der Lymphozyten zeitgerechte Rezirkulation mit Minimalzeiten von 2 - 5 Stunden nachweisen, fanden aber insgesamt

eine relative Lymphozytopenie der Lymphe und massive Reduktion des Anteils der zirkulierenden Lymphozyten, die durch Einstrom über den Ductus thoracicus ersetzt werden. Überdies konnte eine Verminderung von B-Zellen bei gleichzeitiger Anreicherung von Zellen mit normaler PHA-Reaktivität gezeigt werden (26), woraus auf eine Rezirkulationsstörung speziell für die CLL-B-Zellen geschlossen werden kann. Die gleichzeitige Anreicherung von Zellen mit normaler Membranedynamik (31) in der Lymphe, läßt die Ursache der Rezirkulationsstörung in alterierten Zellmembraneigenschaften suchen. Eine Störung in mikroanatomischen Strukturen des Lymphknotens scheint nach den elektronenmikroskopischen Befunden von Manaster et al (35) unwahrscheinlicher ; auch war die Rezirkulation bei Lymphosarkom mit erheblichen Lymphomen nicht gestört (9).

Da die Emigrationsfähigkeit in die Gewebe für den Kontakt mit Antigenen und somit die immunologische Funktion der Lymphozyten von entscheidender Bedeutung ist (29), darf man in der Emigrations- und daraus folgender Rezirkulationsstörung einen wesentlichen pathomechanischen Defekt sehen, dem Vincent und Gunz (60) hypothetisch eine entscheidende Rolle bei der Dysregulation der Proliferationskinetik zuschrieben.

Die entscheidende Fragestellung des geschilderten experimentellen Ansatzes war daher, wie sich die Verteilungs- und Zirkulationsstörung bei zwei klassischen CLL-Patienten ausprägte und ob eine therapeutische Beeinflussung des Defektes gelänge.

I. Verhalten der Lymphozytenspeicher vor Therapie

Der Befund, daß nach Retransfusion sofort bei M.G. 72 % und Sch.A. 28 % der Lymphozyten aus der Zirkulation eliminiert sind, entspricht zunächst der Verteilung in einem Speicher, der 3,6 mal (M.G.) bzw. 1,4 mal (Sch.A.) so groß ist wie die zirkulierende Lymphozytenmenge allein.

Bei Normalpersonen wurde die gleiche Größenordnung dieses Verhältnisses von 2-6-fach angegeben (9, 36).

Für CLL-Patienten fand sich in anderen Ansätzen ein ähnliches Verhältnis zwischen 1,7 und 3,2. Demnach scheint die Möglichkeit initialer Verteilung aus der Zirkulation heraus für CLL-Lymphozyten nicht eingengt zu sein.

Der Ansatz von Stryckmans (53) zeigte, daß bei sehr rascher Retransfusion ein hoher Markierungsindex, ähnlich einer errechneten Verteilung in einem starren System vorlag. Wenn sich aber die Retransfusion über 30 Minuten hinzog, fiel der MI auf die Hälfte ab.

Scott und Davidson (51) erreichten durch Epinephrin-Injektion eine Mobilisierung vorher nicht in Zirkulation befindlicher Zellen. Diese Befunde berechtigen somit, eine rasche Abwanderung in ein von Strömungsverhältnissen und Gefäßtonus abhängiges Compartment anzunehmen und dies als randständig und intravaskulär (= marginal) zu lokalisieren. Hier besteht Analogie zu einem marginalen Speicher bei Granulozyten (36, 51) und Monozyten (37).

Große strömungsbedingte Möglichkeiten, intravaskulär randständig zu werden bietet speziell die Milz (51). Demnach setzt sich der intravaskuläre Speicher aus einem zirkulierenden Anteil (ZLS) und einem marginalen Anteil (MS)

zusammen. Bei M.G. (Retransfusion A) befanden sich 72,2 % der intravaskulären Lymphozyten nicht in Zirkulation, bei Sch.A. (Retransfusion A) nur 28 %. Der klinisch faßbare Unterschied liegt in der bei M.G. deutlich größeren Milz als bei Sch.A., was ebenfalls für eine bevorzugte Margination der Lymphozyten im rheologisch langsamen Milz-Gefäßsystem spricht.

Da der initiale Abfall durchschnittlich nach einer Stunde beendet ist und danach ein Plateau oder leichte Oszillation um einen Mittelwert einsetzt, wird dieser Zeitraum zum Maßstab des Angleichs mit einem weiteren Lymphozytenspeicher herangezogen (9). Wie Lymphknoten und Knochenmarkbefunde zeigten, sind zu diesem Zeitpunkt bereits markierte Zellen in diesen Organen extravaskulär anzutreffen (9).

Bei Ductus thoracicus-Drainagen von CLL-Patienten (11, 5) rezirkulierten in diesem Zeitraum markierte Lymphozyten zwar in absolut reduzierter Anzahl (11), jedoch im Vergleich zu Normalpatienten zeitgerecht (11). Demnach findet also zu diesem Zeitpunkt (1h) die auf die Rezirkulation hinführende Evascularisation statt und man darf den sich aus dem Lymphozytenabfall zu dieser Zeit ergebenden Wert als Anhalt für die Größe eines extravasalen Teils (EVS) des Lymphozytenspeichers ansehen, mit dem offenbar leichte Austauschbarkeit besteht (= leicht austauschbarer Lymphozytenspeicher LALS). In gleichem Sinne postulierte Schiffer (44) ein "readily accessible compartment" (RAC).

So umfaßt also der LALS neben den oben beschriebenen Teilen ZLS (zirkulierend) und MS (marginal) den EVS (extravasal).

Bei M.G. machte dieser extravasale Anteil 30 % des LALS, bei Sch.A. 53 % aus. In absoluten Werten 47×10^{10} (M.G.) und $64,5 \times 10^{10}$ (Sch.A.) Lymphozyten. Demnach wäre bei Sch.A. der relativ bessere Ausgleich mit extravasalen Speichern und die bessere Rezirkulationsfähigkeit anzunehmen.

Interessant ist im Vergleich der Aspekt, daß bei M.G. ein großer marginaler Anteil einem relativ kleinen extravasalen gegenübersteht, während dieses Verhältnis bei Sch.A. umgekehrt ist.

Daraus ergäbe sich das Konzept, daß bei gestörter Abwanderung der Zellen in extravasale Speicher ein Stau im marginalen stattfindet.

II. Verhalten der Lymphozytenspeicher nach Therapie

Die Behandlung mittels extracorporaler Blutbestrahlung, wie sie nach tierexperimentellen Befunden von Cronkite et al (16) von Thomas et al (58) erstmals auf die CLL angewendet wurde, macht sich die hohe Strahlensensibilität der krankheitsdominanten Lymphozyten gegenüber Dosen, welche die übrigen zirkulierenden Zellelemente nicht schädigen, zunutze (25, 32). Die applizierten Transitedosen von 200 rad und mehr führen in jedem Fall zu Chromatinschädigungen der betroffenen Lymphozyten (33,48) und bedingen innerhalb der nächsten Stunden ihre Sequestrierung sowie endgültige Elimination. Hauptort des Abbaus derart strahlengeschädigter Lymphozyten ist die Milz (16).

In unseren Fällen wurde durch die Behandlung mit 8-14 ECIB-Sitzungen auf etwa jeweils 4 Blutvolumina eine

Reduktion der zirkulierenden Lymphozyten auf Normalwerte und im Vergleich zum Ausgangswert eine Reduktion der zirkulierenden Zellen auf 7,8 % (M.G.) bzw. 3,12 % (Sch.A.) erreicht.

Der gesamte leicht austauschbare Speicher ging jedoch bei M.G. nur auf 31 %, bei Sch.A. allerdings auf 6,7 % zurück. Der extravasale Anteil am LALS stieg bei M.G. auf 63,5 %, während er bei Sch.A. konstant blieb. Beim Vergleich absoluter Werte umfaßte der EVS nach Therapie noch 66,8 %, seines Ausgangswertes bei M.G., bei Sch.A. aber nur 6,58 %. Der Marginale Speicher allerdings wurde bei M.G. auch auf 19 %, bei Sch.A. auf 16,7 % reduziert. Diese Verhältnisse besagen über den Therapieeffekt zunächst, daß bei der Pat. Sch.A. über die Depletion der zirkulierenden Zellen hinaus eine Mobilisation und Entleerung des extravasalen Anteils des LALS gelang, während bei der Pat. M.G. diese Poolverschiebung nur in geringem Ausmaß stattfand. Ungenügender Mobilisierbarkeit entspricht im vorliegenden Austauschsystem auf der anderen Seite ungenügende Evaskularisationsmöglichkeit. Daß jedoch auch bei M.G. eine Verstärkung des Austausches mit extravasalen Speichern auf erniedrigtem Niveau der zirkulierenden Lymphozyten erreicht wurde, zeigt sich in der Abnahme der marginalen Speichergröße und korrespondierender relativer Zunahme des EVS-Anteils am LALS.

Da parallel zu den beschriebenen Bewegungen bei M.G. die Milz in ihrer Größe gleichblieb, bei Sch.A. aber zurückging, bietet sich vor allem dieses Organ als Ort des quantitativ stärksten Austausches zwischen intra- und extravasalen Lymphozyten an. Die fehlende Abnahme der Milzgröße ist wohl durch die vermehrte Abbauleistung strahlengeschädigter Lymphozyten zu erklären (3, 16); dies hat nach

obigen Pooldaten dann eine verstärkte Möglichkeit zur Evaskularisation zur Folge. Dadurch vergrößert sich offenbar der EVS zunächst, so daß sich Depletion des zirkulierenden und Expansion des nicht - zirkulierenden Speichers überlappen. Zum Untersuchungszeitpunkt herrschte bei M.G. offensichtlich die letztere Bewegung vor.

Daß bei Sch.A. trotz gleicher Sequestrationsleistung der Milz eine Rückbildung erzielbar war, spricht für besseren Austausch der zirkulierenden mit extravasalen Zellen im Untersuchungszeitraum, Cottier et al (15) fanden eine Mobilisierung der Lymphozyten in den Randzonen der Keimzentren von Lymphknoten und Milz nach extracorporaler Blutbestrahlung. Ein Einstrom vorher nicht zirkulierender Zellen während der ECIB ließe sich bei Sch.A. u.U. im steileren Absinken des Markierungsindex gegenüber M.G. in der ersten Retransfusionsserie erkennen. Sie wären letztlich nicht mehr dem LALS sondern schwerer austauschbaren Pools zuzurechnen.

III. Pool-Verhalten im Rezidiv der Erkrankung

Hier fiel bei beiden Patienten (M.G. und Sch.A. Retransfusion C) zunächst die Tendenz zu gleichen Verhältnissen wie vor Therapie (M.G. und Sch.A. Retransfusion A) auf.

Besonders beachtenswert aber ist, daß sich das Verhältnis LALS zu ZLS noch über die Vortherapiewerte hinaus zugunsten des ZLS verschoben hatte. Bei Subfraktionierung zeigte sich in beiden Fällen eine starke Erniedrigung des EVS, während der marginale und zirkulierende Anteil deutlich angestiegen waren.

Berücksichtigt man die inzwischen eingetretene klinische Progression der Erkrankung, so läßt sich allgemein sagen,

daß im Verlauf der Erkrankung der Austausch mit extravas-
kulären Lymphozytenspeichern zunehmend erschwert erscheint.
An grobklinischen Parametern entspricht der Progression
eine deutliche Zunahme von Milz- und Lebergröße, die bei
M.G. noch etwas stärker ausgeprägt war als bei Sch.A.
Diese Organvergrößerungen aber sind offenbar nur zu ganz
geringem Teil durch extravasale leicht austauschbare Lympho-
zyten bedingt. Ihrer Größenzunahme parallel geht vielmehr
die Verschiebung zugunsten intravasaler Speicher. Bei M.G.,
mit der stärksten Organomegalie, überwog der MLS, bei
Sch.A. der ZLS; bei beiden war jedoch der komplementäre
intravasale Anteil mitgewachsen.

Die Therapie mit Milzbestrahlung erbrachte über die in
Abb. 10 und 23 aufgeführten Zeitpunkte hinaus ein Normalie-
sierung der Lymphozytenwerte im peripheren Blut, aber
auch einen bemerkenswerten Rückgang der Milzvergrößerung
(bei M.G. von 14,5 auf 3,5 cm unter den Rb, bei Sch.A.
von 7 auf 2 cm). Dieses parallele Verhalten sozusagen von
Blut- und Organinfiltration spricht ebenfalls für Kommu-
nikation der entsprechenden Zellspeicher und in Anbetracht
oben gezeigten Überwiegens intravasaler Lymphozytenansamm-
lung für die Ansicht, daß die Milzvergrößerung vor allem
durch intravasale, teils zirkulierende, teils marginale
Lymphozytenstase bedingt ist.

Die beschränkte Evasularisationsfähigkeit der Lymphozyten
geht bei M.G. deutlich der Zunahme ihrer Infektlabilität
parallel und erinnert daran, daß speziell die normal
funktionierenden T-Zellen die rezirkulierende und damit
evasculierende Fra ktion darstellen (6, 26).

IV. Einflüsse der Bestrahlungsmaßnahmen auf das Zirkulationsverhalten kleiner Lymphozyten

Es ist hervorzuheben, daß alle wiedergegebenen Werte des Markierungsindex und der Markierungsintensität relative Werte darstellen. Ein Abfall des Markierungsindex bedeutet demnach ein Absinken des relativen Anteils markierter Zellen in der Zirkulation. Da derartige Bewegungen bereits spontan durch Emigration oder RNS-Katabolismus zustandekommen (siehe oben), ist bei Einsetzen der Bestrahlungsmaßnahmen den MI- und MGC-Verlaufsänderungen nur dann ein spezifischer Effekt zuzuschreiben, wenn der Tendenzkurvenverlauf augenfällige Änderungen erfährt.

Die Tatsache nun, daß sich unter extracorporaler Blutbestrahlung in den Ansätzen M.G. Retransfusion A und B sowie Sch.A. Retransfusion A und B bis auf vereinzelte und sich nicht wiederholende Ausbrecherwerte keine Beeinflussung der Abfallskomponenten von Markierungsindex und Markierungsintensität nachweisen läßt, spricht zunächst dafür, daß markierte wie unmarkierte Zellen von der Strahlennoxen in gleicher Weise betroffen werden, woraus sich keine relativen Verschiebungen eines Anteils ergeben. Darüberhinaus gibt der kontinuierliche Verlauf der Markierungsintensität mit einer Fülle von Einzelwerten keinen Anhalt für Radioprotektion durch höheren RNS-Gehalt oder rascheren RNS-Metabolismus im Gegensatz zu den wenigen Werten bei Stryckmans (53).

Von den Daten unter ECIB heben sich die unter Milzbestrahlung ab (Ansätze Retransfusion C). Die bei M.G. und Sch.A. mit Einsetzen der Bestrahlung von der 24. Stunde an auftretenden und in den übrigen Markierungsverläufen sonst nicht zu beobachtenden Zwischenanstiege des Markierungs-

index und der mittleren Markierungsintensität nach den Milzbestrahlungssitzungen lassen einen Zusammenhang mit der Strahlenapplikation diskutieren. Da gleichzeitig die mittlere Markierungsintensität fast keine Absinktendenz zeigte (Abb. 12 u. 25), während diese unter ECIB besonders in den ersten 10 Tagen sehr deutlich war, muß man die unterschiedlichen Bedingungen beider Bestrahlungsformen zur Interpretation dieser Phänomene heranziehen.

Dabei wird deutlich, daß nur die Milzbestrahlung ein anatomisch umschriebenes Compartment von Lymphozyten trifft. Nach Zugrundegehen der Lymphozyten in der Milz infolge Milzbestrahlung steht das freiwerdende mark. RNS-Material den durch die Milz passierenden Zellen zur Reutilisation ohne Dilution im gesamten Gefäßsystem zur Verfügung. So ließe sich eine Neumarkierung bisher unmarkierter Zellen und ein Anstieg der Intensität markierter erklären.

Z U S A M M E N F A S S U N G

An 2 CLL-Patienten unterschiedlicher Progredienz wurde durch Autotransfusion H^3 - Cytidin markierter Lymphozyten in jeweils 3 Ansätzen - Retransfusion A vor Therapie, Retransfusion B nach Therapie mit extracorporaler Blutbestrahlung (ECIB) und Retransfusion C im Rezidiv der Erkrankung vor Milzbestrahlungsbeginn - Zirkulationsverhalten, Poolverschiebungen und radiologische Beeinflussung des RNS-turnovers durch ECIB bzw. Milzbestrahlung untersucht. Dabei wurden folgende Zusammenhänge ersichtlich:

A) Verhalten der Lymphozytenspeicher in hochleukämischer Phase (vor Therapie): Progredienz der CLL bedeutet zunehmende Störung der Evaskularisation mit Stau der Lymphozyten im marginalen Pool bei Abnahme des zirkulierenden und extravasalen Lymphozytenanteils am leicht austauschbaren Lymphozytenspeicher. Die Größe des marginalen Pools steht in Korrelation zur Milzgröße, da die Milz CLL-Lymphozyten große Möglichkeiten bietet, intravaskulär randständig zu werden. Unabhängig von der Ausdehnung der Erkrankung werden durch eine ECIB-Serie die CLL-Lymphozyten verschiedener Patienten in gleicher Weise betroffen, was zu progredientem Abfall führt. Eine direkte Beeinflussung des RNS-turnovers durch einzelne ECIB-Sitzungen war nicht ableitbar. Auch fanden sich keine Belege für Strahlenselektion bestimmter Fraktionen.

B) Lymphozytenspeicher in niedrigleukämischer Phase (nach Therapie): Die Intensität der Abnahme des leicht austauschbaren Lymphozytenpools unter ECIB-Serie hängt vom klinischen Schweregrad der CLL ab; d.h. bei progredientem CLL-Stadium (Pat.M.G.) ist sie geringer, im klinisch leichteren Stadium (Pat. Sch.A.) deutlich größer. In Zusammenhang damit steht neben einer gleichstarken Abnahme

zirk. Lymphozyten die wesentlich stärkere Entleerung des extravasalen Lymphozytenspeichers (EVS) beim Pat. Sch.A. infolge besserer Mobilisierbarkeit der extravasalen Lymphozyten. Die Evaskularisationsmöglichkeit zeigte sich beim Pat. M.G. nach ECIB-Therapie deutlich gesteigert in einer absoluten und relativen Abnahme des marginalen Pools sowie relativen Zunahme des EVS. Parallel zur absoluten Größenminderung des EVS unter ECIB-Serie verläuft der Rückgang der Milzgröße.

- C) Speicherverhalten im Rezidiv der Erkrankung: Im Rezidiv der Erkrankung (8 Monate nach Ende von Retransfusion A) steigt der LALS (leicht austauschbare Lymphozytenspeicher) bei M.G. auf 72 %, bei Sch.A. auf 53 % seines Ausgangswertes (Retransfusion A) erneut an. Als Ausdruck einer progredienzbedingten Zunahme der Evaskularisationsstörung für CLL-Lymphozyten fanden wir bei M.G. und Sch.A. einerseits einen deutlichen Anstieg von ZLS- und MLS-Anteil am LALS, andererseits eine deutliche Abnahme des relativen EVS-Anteils. Parallel mit Vergrößerung des intravaskulären Lymphozytenspeichers (ZLS und MLS) erfolgte bei beiden Patienten eine deutliche Milz- und Lebervergrößerung. Unter den Milzbestrahlungsserien beider Patienten kommt es im Gegensatz zu den ECIB-Serien von der 24. h bis etwa 120.h zu Anstiegen von Markierungsindex, Recovery-Anteil und durchschnittlicher Körnchenzahl (MGC) als unmittelbare Folge der Milzbestrahlungssitzungen. Dieses Phänomen ist interpretierbar als Zerstörung intravaskulärer CLL-Lymphozyten während Milzbestrahlung und Reutilisation freiwerdender H^3 -Cytidin-Moleküle durch nach Bestrahlung ungeschädigt durch die Milz strömende CLL-Lymphozyten.

Die nosologische Bedeutung der in den vorliegenden Untersuchungen belegten Evaskularisationsstörung der Majorität von CLL-Lymphozyten liegt einerseits in dadurch bedingter intravaskulärer Anschoppung mit resultierender Verdünnung von immunologisch aktiven Zellpopulationen und andererseits in der Verhinderung von Interaktionen zwischen T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Makrophagen im extravasalen, speziell lienalen Milieu. Beide Phänomene tragen entscheidend zum krankheitsbeherrschenden Immundefekt bei.

Die klinisch-therapeutische Bedeutung der gezeigten Speicherverteilungsstörungen liegt in der Beurteilung von Erfolgsaussichten depletorischer Therapieverfahren: Die Mobilisierung extravasaler Lymphozytenspeicher als Ziel der Therapie gelingt umso leichter, je größer primär die Austauschbarkeit der zirkulierenden mit den extravasalen Lymphozytenspeichern ist. Diese Möglichkeit ist am ehesten bei nur mäßiger Milzvergrößerung gegeben.

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen:

Herrn Prof. Dr. med. H. Begemann für die freundliche Überlassung des Themas,

Herrn Dr. med. H. Theml, der mit großem Fachwissen und selbstloser Hilfsbereitschaft zum Gelingen dieser Arbeit entscheidend beigetragen hat, ferner

Herrn Dr. med. P. Schick für neue Denkansätze in Diskussionen sowie unermüdlichen Beistand in der praktischen Durchführung und Auswertung der Versuchsansätze zu dieser Arbeit.

I.

- 1) Anderson, V., W.T. Evers, E.O. Field, K.B. Dawson, T.M. Fliedner, J.V. Garrett: Vorträge auf dem "Informal Symposium on extracorporeal irradiation in the treatment of leukemia" (Rijswijk 1967).
- 2) Bash, J.A., H.G. Durkin, H. Waksman: Kinetic study of T-lymphocytes after sensitization against soluble antigen. III. Potentiation and Suppression of the PHA Response by Antigen Activated Lymphocytes of low Density. *J.Exp.Med.* 142 1017 (1975).
- 3) Begemann, H., H. Thöml, U. Fink: Die Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie: 2. Internationale Arbeits-tagung über "Chemo- und Immunotherapie der Leukosen und malignen Lymphome" (Wien 1972), A. Stacher (Ed.), Urban- u. Schwarzenberg, Wien-München 1973.
- 4) Biermann, H.R., R.L. Byron jr., K.H. Kelly, R.S. Gilfillan, L.P. White, N.E. Freeman, N.L. Petrakis: The characteristics of thoracic duct lymph in man. *J.clin.Invest.* 32, 637 (1953).
- 5) Binet, J.L., B. Villeneuve, R. Becard, Y. Logeais, P. Laudat, J. Mathey: Temps de passage dans le canal thoracique des lymphocytes du sang de la leucémie lymphoïde chronique. *Nouv. Rev. franc. Hémat.* 7, 621 (1967).
- 6) Brass, B., H. Thöml, H. Backmund, G. Lob, J. Seifert, W. Brendel, F. Spelsberg: Drainage des Ductus thoracicus beim Menschen. *Med. Klin.* 68, 1399 (1973).
- 7) Bremer, K. u. T.M. Fliedner: Neuere Gesichtspunkte zur Kinetik von Lymphozytenpopulationen: 2. Internationale Arbeitstagung über "Chemo- u. Immuntherapie der Leukosen u. malignen Lymphome" (Wien 1972), A. Stacher (Ed.), Urban- u. Schwarzenberg, Wien-München 1973.
- 8) Bremer, K. and T.M. Fliedner: RNA-metabolism of circulating lymphocytes studied in man after autotransfusion and in vitro H^3 -cytidine labeling. *Acta Haemat.* 45, 181 (1971).
- 9) Bremer, K., T.M. Fliedner, P. Schick: Kinetic differences of autotransfused H^3 -cytidine labeled blood lymphocytes in leukemic and non-leukemic lymphoma patients. *Europ.J. Cancer* 9, 113 (1973)

II.

- 10) Bremer, K., R. Hollinger, O. Bock, D. Fröhlich, T.M. Fliedner, H. Heimpel: Changes in the lymphocyte pools in the course of ECIB in patients with chronic lymphocytic leukemia. Abstr. Europ. Soc. Clin. Invest. (Rotterdam 1973).
- 11) Bremer, K., P. Schick, O. Wack, H. Theml, B. Brass, H. Heimpel: Rezirkulation von Lymphozyten bei Patienten mit malignen lymphatischen Systemerkrankungen. Blut. 24, 215 (1972)
- 12) Bremer, K., W. Schreml, and E.B. Harriss: Comparative studies on the in vitro uptake of H^3 -cytidine and H^3 -uridine by normal and leukemic lymphocytes. Scand.J.Haemat. 11, 122 (1973).
- 13) Catovsky, D., E. Miliiani, A. Okos, I.A.G. Galton: Clinical significance of T-cells in chronic lymphocytic leukemia. Lancet II, 751 (1974).
- 14) Cohnen, G.: Klinisch-diagnostische Bedeutung der Oberflächenmarker menschlicher T- und B-Lymphocyten. Dtsch.med.Wschr. 99, 2302 (1974).
- 15) Cottier, H., E.P. Cronkite, C.R. Jansen, K.R. Rai, S. Singer, C.R. Sipe: Studies on lymphocytes. III. Effect of extracorporeal irradiation of the circulating blood upon the lymphoreticular organs of the calf. Blood 24, 241 (1964).
- 16) Cronkite, E.P.: Extracorporeal irradiation of blood in treatment of chronic lymphocytic leukemia. In: Rec.Res. Cancer Res. (Ed.E.Ultmann) S.67. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971.
- 17) Cronkite E.P.: Extracorporeal irradiation of the blood and lymph in the treatment of leukemia and for immunosuppression. Ann. Intern. Med. 67, 415 (1967).
- 18) Cronkite, E.P.: In: Grundlagenforschung in ihrer Bedeutung für die klinische Medizin, (Hrsg.W.Keiderling), S.221, Stuttgart 1965.
- 19) Cronkite E.P., C.R. Jansen, H. Cottier, K.R. Rai, C.R. Sipe: Lymphocyte production measured by extracorporeal irradiation, cannulation and labeling techniques. Ann NY Acad.Sci 113, 566 (1964).

- 20) Cronkite E.P., C.R. Jansen, G.C. Mather, N. Nielsen, E.A. Usenik, E.R. Adamik, C.R. Sipe: Studies on lymphocytes: I. Lymphopenia produced by prolonged extracorporeal irradiation of circulating blood. *Blood* 20, 203 (1962).
- 21) Cronkite E.P.: Evidence for radiation and chemicals as leukemogenic agents. *Arch Environ Health (Chicago)* 2, 297 (1961).
- 22) Cronkite E.P., C.R. Jansen, K.R. Rai, H. Cottier, T.M. Fliedner: A. Guinness Symposium (Oxford), 126 (1963).
- 23) Dameshek, W.: Chronic lymphocytic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. *Blood* 29, 566 (1967).
- 24) Feinendegen, L.E.: Tritium-labeled molecules in biology and medicine. (Academic Press: New York-London 1967).
- 25) Fink, U.: Extrakorporale Blutbestrahlung der Leukämien. *Med. Klin.* 67, 1465 (1972).
- 26) Flad, H.D., C. Huber, K. Bremer, H.D. Menne, H. Huber: Impaired recirculation of B-lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. *Europ. J. Immunol.* 3, 688 (1973).
- 27) Fliedner, T.M.: Experimental studies on PHA-stimulated lymphocytes and autotransfusion of H^3 -cytidine labelled lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. In: Yoffey J.M. (Ed.): *The lymphocyte in Immunology and Haemopoiesis*, p. 198 (Arnold: London 1967).
- 28) Fliedner, T.M. und R. Stodtmeister: Experimentelle und klinische Strahlenhämatologie. (J.F. Lehmanns Verlag: München 1962).
- 29) Gowans J.L., E.J. Knight: The route of recirculation of lymphocytes in the rat. *Proc. roy.Soc. B* 159, 257 (1964).
- 30) Harbers, T.E.: Autoradiographische Studien in der Histochemie. *Dtsch.med.Wschr.* 85, 1416 (1960).
- 31) Huber, Ch., H. Huber, H.D. Menne, H. Asammer, H.D. Flad, K. Bremer: Gestörte B-Zellrezirkulation bei chronischer Lymphadenose. In: *Verh.dtsch.Ges.Inn.Med.* 79, 547 (1973).

- 32) Huhn, D., W. Kaboth, H. Thöml, H. Murr, W. Schramm, B. Leisner: Blut- und Blutgerinnungsveränderungen durch die extrakorporale Bestrahlung der Leukämie und durch die Radiophosphorthherapie bei Polyzythämie. In: Strahlen, Blutgerinnung und Hämostase (R. Marx, H.A. Thieß Hrsg.) Stuttgart-New York: Schattauer 1974.
- 33) Johnson, R.E., A.R. Kagan, H.R. Gralnick, L. Fass: Radiation-induced remissions in chronic lymphocytic leukemia. Cancer (Philad.) 20, 1382 (1967).
- 34) Lajtha L.G., C.L. Lewis, R. Oliver, A.J. Gunning, A.A. Sharp, S. Callender: Extracorporeal irradiation of the blood. A possible therapeutic measure. Lancet 1, 353 (1962).
- 35) Manaster, J., J. Frühling, P. Stryckmans: Kinetics of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia. I. Equilibrium between blood and a "readily accessible pool". Blood 41, 425 (1973).
- 36) Merrit, J.A., F.V. Coco, J.F. Desforges: Blood and organ studies of circulating lymphocytes in human with normal leukocyte counts. Amer.J.med.Sci. 258, 237 (1969).
- 37) Meuret, G.: Monocytopoese und Kinetik der Blutmonozyten beim Menschen. Blut 24, 337 (1972).
- 38) Meuret, G., W. Schütz, E.D. Harriss, T.M. Fliedner, D. Hoelzer, J. Afkham, P. Obrecht, K. Musshof, U. Heinze, A. Tourkantonis: Die Behandlung der chron.lymph.L. durch extrakorporale Blutbestrahlung unter Verwendung konv. Strahlentherapiegeräte. Strahlentherapie 137, 4 (1969) Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin-Wien.
- 39) Fichtlmaier H., F.W. Trepel: Die Beeinflussung der Homotransplantatreaktion durch extrakorporale Bestrahlung des Blutes an Ratte u. Hund. Langenbeck Arch.Klin.Chir. 316, 537 (1966).
- 40) Revillard, J.P., J. Brocher, A. Durix, J.P. Bernhardt, P.A. Byron, J.P. Archimbaud, D. Fries et J. Traeger: Drainage du canal thoracique avant transplantation chez des malades atteints d'insuffisance rénale chronique. Nouv.Rev. fran. Hémat. 8, 585 (1968).

- 41) Rubin, A.D., L.I. Johnson, S.M. Brown: Lymphocytenproliferation and lymphoproliferative disorders. *Progr.Exp.Tumor Res.* 13, 135 (1970).
- 42) Schick, P.: Lymphozytenkinetik bei lymphatischen Systemerkrankungen (chronische lymphatische Leukämie, Lymphogranulomatose). *Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.* 79, 154 (1973).
- 43) Schick, P., F. Trepel, E. Lehmann-Brockhaus, H. Nietmann: Autotransfusion of H^3 -cytidine-labelled blood lymphocytes in patients with Hodgkin's disease and Non-Hodgkinspatients. I.Limitations of the method. *Acta haemat. (Basel)* 53, 193 (1975).
- 44) Schiffer, L.M.: Kinetics of chronic lymphocytic leukemia. *Ser. Haemat.* 1, 3 (1968).
- 45) Schiffer, L.M., H.L. Atkins, A.D. Chanana, E.P. Cronkite, M.L. Greenberg, H.A. Johnson, J.S. Robertson, P.A. Stryckmans: *Blood* 27, 831 (1966).
- 46) Schiffer, L.M., A.D. Chanana, E.P. Cronkite, M.L. Greenberg, D.D. Joel, H. Schnappauf, P.A. Stryckmans: *Sem. Hematol.* 3, 154 (1966).
- 47) Schnappauf, H., D.D. Joel, A.D. Chanana, R.D. Giacomo, E.P. Cronkite: *Radiat. Res.* 25, 611 (1965).
- 48) Schrek, R., W.J. Donnelly: Differences between lymphocytes of leukemic and non-leukemic patients with respect to morphologic features, motility and sensitivity to guinea pig serum. *Blood* 18, 561 (1961).
- 49) Schreck R., I.A. Friedmann, S.L. Leithold: Variability of the in-vitro sensitivity of human leukemic lymphocytes to X-rays and chemotherapeutic agents. *J.nat.Cancer Inst.* 20, 1037 (1958).
- 50) Schreml, W., K. Bremer, P. Schick: Studies on the intracellular nucleic acid metabolism of circulating leukemic cells. Autotransfusion studies in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Internat. Soc. Hemat, Milano 1971*, abstract volume, p. 147.

- 51) Scott, J.L., J.G. Davidson: Normal lymphocyte kinetics, Influence of splenectomy and epinephrine. *Blood* 36, (Abstract) 827 (1970).
- 52) Spivak, J.L. and S. Perry: Lymphocyte kinetics in chronic lymphocytic leukemia. *Brit. J. Haemat.* 18, 511 (1970).
- 53) Stryckmans, P.A., A.D. Chanana, E.P. Cronkite, M.L. Greenberg and L.M. Schiffer: Studies on lymphocytes. X. Influence of extracorporeal irradiation of the blood on lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia: apparent correlation with RNA-turnover. *Radiation Research* 37, 118 (1969).
- 54) Theml, H.: Pathomechanismus der chronischen lymphatischen Leukämie. *Med. Klinik* 67, 1461 (1972).
- 55) Theml, H., H. Huber: Neue Daten zur Charakterisierung der Lymphozyten bei chronischer lymphatischer Leukämie. *Med. Klin.* 70, 599 (1975).
- 56) Theml, H., P. Schick, F. Trepel, Be Swann Lee, W. Kaboth, H. Begemann, T.M. Flidner: Kontinuierliche H^3 -Thymininfusion bei CLL: I. Neubildung und Umsatz von Lymphozyten. In: Gross R., van de Loo (Ed.): *Leukämie*, Springer, Berlin-Heidelberg - New York 1972, p.181.
- 57) Theml, H., F. Trepel, P. Schick, W. Kaboth, H. Begemann: Kinetics of lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia: Studies using continuous H^3 -thymidine infusion in two patients. *Blood* 42, 623 (1973).
- 58) Thomas, E.D., R.B. Epstein, J.W. Eschbach, D. Prager, C.D. Bruckner, G. Marsaglia: Treatment of leukemia by extracorporeal irradiation. *New Engl. J. Med.* 273, 6 (1965).
- 59) Trepel, F., H. Theml, P. Schick, G. Schneble, K. Bremer, T.M. Flidner, H. Begemann: Kontinuierliche H^3 -Thymininfusion bei CLL: II. Proliferation der Lymphknotenzellen. in Gross, R., van de Loo (Ed.): *Leukämie*, Springer, Berlin-Heidelberg - New York 1972, p.187.
- 60) Vincent, P.C., F.W. Gunz: Control of the lymphocyte level in blood, *Lancet* II, 342 (1970).

Mein Lebenslauf

Am 3.4.1945 wurde ich als Sohn der Verkäuferin Notburga Zellner in Wartenberg/Kreis Erding geboren. In den Jahren 1951 - 59 besuchte ich die Volksschule in Oberammergau und München. Daran schloß sich eine 3 1/2-jährige Lehrzeit als Fernmeldemechaniker bei der Deutschen Bundespost an, die am 31. Januar 1963 durch eine Gesellenprüfung ihren Abschluß fand. Der Wunsch nach Erweiterung meines Gesichtskreises formte sich in der Entscheidung, über den II. Bildungsweg das Abitur nachzuholen (1963 - 68 humanistisches Gymnasium St. Matthias in Wolfratshausen/Waldram). Ein besonderes Interesse für medizinische Zusammenhänge ließ mich im WS 1968 das Studium der Human-Medizin aufnehmen und am 2. Juli 1974 durch das medizinische Staatsexamen erfolgreich zu Ende führen. Wertvolle Famulaturen in den Krankenhäusern Mü-Schwabing, Rechts der Isar und Mü-Harlaching führten mich während meines Studiums tiefer in allgemein internistische, hämatologische, kardiologische, pathologische, chirurgische und gynäkologische Krankheitspektren ein. 1971 überließ mir Prof. Dr. med. H. Begemann freundlicherweise das Thema der jetzt vorliegenden Dissertation über "Die Zirkulationskinetik der Lymphozyten bei chron. Lymphadenose und ihre Beeinflussung durch radiologische Depletion!" Während meiner MA-Zeit verbrachte ich 4 Monate im Zentralkrankenhaus Gauting auf einer Diagnostikstation der Inneren Abteilung mit Schwerpunkt Lungenkrankheiten - davon 1 Monat größtenteils auf der Thoraxchirurgie - , 6 Monate in der 1. Med. Abteilung des Krankenhauses Mü-Schwabing (Prof. Begemann) mit allgemein internistischem und speziell hämatologischem Krankengut; ferner 3 Monate in der chirurgischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar (Prof. Maurer) auf allgemein chirurgischen Stationen sowie in der chirurgischen Ambulanz.

Am 11.11.1975 erhielt ich meine Approbation als Arzt.
Weiteren Einblick in kardiologische Diagnostik und ambulante Behandlung kardiologisch Kranker brachte mir eine 7-monatige Tätigkeit als Assistenzarzt im Deutschen Herzzentrum München (Prof. Rudolph). Da ich einer vorschnellen Spezialisierung auf ein Fachgebiet der Inneren Medizin vorbeugen wollte, trat ich am 1. Juni 1976 eine Assistenzarztstelle im Sanatorium Regina der LVA Oberbayern in Bad Kissingen an, das vornehmlich auf Magen- und Darmerkrankungen mit diesbezüglichen Rehabilitationsmaßnahmen ausgerichtet ist.

Mein Ausbildungsziel ist Facharzt für Innere Krankheiten mit Spezialgebiet Kardiologie zu werden.

Johann Zellner

